EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR

Gh. Panaitescu
Profesor universitar

Emil A. Popescu
Doctor în medicină

EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI — 1970

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: Dr. LOZANU CONSTANTIN
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar 14-X-1970. Formatul 16/70×100. Hîrtie scris I A. 70×100/56. Coli de tipar 16.

Tiparul executat sub comanda
nr. 617 la
Intreprinderea Poligrafică
„13 Decembrie 1918"
str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
București
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

Pag.

Cuvînt înainte 7

Efecte secundare ale medicaţiei analgezice, antipiretice, antireumatice 9

Salicilatul de sodiu 9
Salicilamida 26
Acidul acetilsalicilic 32
Acidul gentizinic 47
Rezorcilatul de sodiu 50
Acidul salicilic 52
Fenazona 53
Aminofenazona 56
Fenilbutazona 61
Cetofenilbutazona 70
Oxifenilbutazona 73
Indometacina 74
Fenacetina 82
Sărurile de aur 99

Efecte secundare ale medicaţiei hormonale 105

Medicaţia antidiabetică 105
Insulina 105
Antidiabetice de sinteză 111
Sulfamidele antidiabetice 112
Biguanidinele 118
Medicaţia antitiroidiană 121
Derivaţii de tiource 121
Iodurile 127
Iodul radioactiv 132
Medicaţia insuficienţei tiroidiene 135
Hormonii sexuali 140
Hormonii androgeni 140
Hormonii estrogeni 144
Progesteronul şi substanţele progestative 154
Medicaţia anabolizantă 162

Efecte secundare ale medicaţiei vasoconstrictoare 167

Adrenalina 167
Noradrenalina 171
Efedrina 174

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Efecte secundare ale medicației aparatului respirator 178

Izoprenalina 178
Medicația tensioactivă 180

Efecte secundare ale medicației neurosedative 183

Sedative 183
Bromurile 183
Hidratul de cloral 190
Sărurile de calciu 194
Sulfatul de magneziu 198
Barbiturice 200
Tranchilizante 212
Neuroleptice 226
Alcaloizii din Rauwolfia 227
Derivații de fenotiazină 228

Efecte secundare ale medicației antiserotoninice 240
Addenda 245
Acidul etacrinic 245
Bibliografie selecționat 249
Index 254

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Aspectele multiple şi complexe ridicate de incidenţa crescută a efectelor secundare ale medicamentelor reflectă explozia terapeutică a ultimelor decenii, cu introducerea în practica medicală curentă a unor substanţe medicamentoase intens active, cel mai adesea cu un prag terapeutic apropiat de cel toxic. În plus, imposibilitatea reproducerii condiţiilor experimentale în clinica umană, pentru unele substanţe, a readus în discuţie importanţa comportării diferenţiate a organismului faţă de unele preparate utilizate în doze şi condiţii similare.

Înţelegerea mecanismelor intime care definesc tipul şi gradul efectelor secundare implică stabilirea coeficientului de risc impus de o anumită substanţă medicamentoasă, organismului uman, datorit în parte structurii chimice, dar îndeosebi modalităţii reactive a organismului supus agresiunii toxice.

În fond, cel puţin teoretic, trebuie admis că orice medicament reprezintă o substanţă toxică, în măsura în care acesta reclamă un efort metabolic necesar procesului de transformare, de adaptare a sa la organism, de însuşire a efectului terapeutic.

Din această cauză formularea unei posologii individualizate este încă frînată de insuficienta cunoaştere a proceselor care au loc la nivel celular şi infracelular, procese care implică suprasolicitări funcţionale care nu pot rămîne fără răspuns în economia biologică a celulei vii.

Tendinţa gnoseologică contemporană, care sumează, integrativ şi sintetic, semne şi simptome uneori disparate, încearcă cu precădere a descifra mecanismele cauzale, în vederea unei deducţii terapeutice etiotrope, acordînd prioritate relaţiei dintre factorul morbid şi cel reactiv, reprezentat de organism.

Pentru ca actul terapeutic să fie dotat cu eficienţa scontată, este necesară o profundă cunoaştere a mijloacelor medicamentoase existente, a condiţiilor lor proprii de folosire şi a factorilor care le grevează acţiunea, în scopul unei orientări judicioase a aplicării şi mînuirii lor, în funcţie de trăsăturile ce particularizează organismul bolnav.

Încercări numeroase au fost efectuate în vederea stabilirii diferenţiate a dozelor terapeutice în funcţie de tipul şi gravitatea bolii, de momentul administrării şi durata tratamentului, dar toate tentativele încadrării în şabloane a terapiei medicamentoase au fost limitate de imposibilitatea cunoaşterii prealabile a capacităţii de reacţie a organismului privind substanţa folosită.

Scanned with OKEN Scanner

Practica clinică încearcă să aplice o utilizare individualizată a preparatelor medicamentoase, atît pentru obținerea unor efecte terapeutice majore, cît și pentru evitarea unor efecte secundare, uneori cu consecințe grave.

Pe de altă parte, trebuie subliniat că aceste efecte secundare pot modifica tabloul clinic al bolii, estompînd manifestările sale dominante, schimbînd modalitatea evolutivă și condițiile de reechilibrare.

Lucrarea de față încearcă să completeze prezentarea efectelor secundare privind unele grupe de medicamente care nu au putut fi incluse în volumul „Accidente medicamentoase", apărut anterior.

Cu această ocazie, sînt prezentate efectele secundare ale medicației hormonale, ale medicației analgezice-antipiretice-antireumatismale, ale medicației vasoconstrictoare, ale medicației aparatului respirator, neurosedative, antiserotoninice și o addenda referitoare la acidul etacrinic. Axat pe criterii predominant terapeutice și de farmacologie clinică, materialul tinde să insiste, în mod deosebit, asupra celor mai frecvente aspecte întîlnite în practica medicală curentă, succesiunea prezentării fiind astfel structurată, încît să corespundă reliefării celor mai semnificative aspecte privind frecvența sau gravitatea acestor efecte.

S-au făcut încercări, acolo unde a fost posibil, în vederea unei sistematizări cît mai judicioase, în funcție de tipul accidentului, de organul sau sistemul afectat, de mecanismul de acțiune, considerînd că în acest mod se poate contura o privire de ansamblu asupra efectelor secundare ale unui grup de medicamente.

Am încercat să justificăm efectele secundare și accidentele terapeutice pe baza datelor de farmacologie experimentală și biochimie, să integrăm aceste date într-un ansamblu unitar prin selecție și sinteză, pentru înțelegerea rațională a mecanismelor de producere.

Bibliografia selecționată a încercat să cuprindă cele mai reprezentative titluri folosite la realizarea volumului anterior și a lucrării de față.

Ne animă speranța că încercarea noastră de a efectua o incursiune în domeniul pe cît de vast, pe atît de complex, uneori cu consecințe imprevizibile, al efectelor secundare ale medicamentelor va sluji, în mod nemijlocit, activității de asistență medicală, aducînd un modest aport în munca de ocrotire a sănătății.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI ANALGEZICE, ANTIPIRETICE, ANTIREUMATICE

SALICILATUL DE SODIU

Dintre cele mai utilizate substanțe cu acțiune antipiretică, antiinflamatoare și antireumatică, salicilatul de sodiu face parte, și astăzi, din arsenalul terapeutic antireumatic, alături de fenilbutazonă și de medicația glucocorticoidă.

Valoarea terapeutică a salicilatului de sodiu este, însă, grevată de o serie de efecte secundare nedorite, care pot impune în unele cazuri modificarea schemei terapeutice sau chiar renunțarea la acest tip de medicație.

Cele mai importante, sub aspectul frecvenței și intensității, dintre accidentele terapeutice induse de salicilatul de sodiu sînt: manifestările digestive, manifestările hemoragice, alergice, tulburările neuropsihice și renale, precum și perturbările metabolice.

Manifestările digestive constituie cele mai frecvente efecte secundare nedorite pe care le produce terapia cu salicilat de sodiu. De cele mai multe ori, bolnavii se plîng de *dureri epigastrice, grețuri, vărsături, scăderea apetitului*, care poate evolua pînă la *anorexie*. Mai rar decît manifestările precedente se pot produce *hemoragii digestive superioare* exteriorizate, atît prin hematemeză, cît și prin melenă.

Manifestările digestive apar la interval în general scurt de la începerea tratamentului, variabilitatea fiind legată de terenul digestiv, fiind mult mai precoce și de intensitate mult mai mare la persoanele cu suferințe digestive preexistente (gastrite, gastroduodenite, boală ulceroasă etc.).

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive induse de tratamentul cu salicilat de sodiu este nu numai diferit (aproape fiecare manifestare clinică are un mecanism particular), dar și complex, în producerea unei anumite suferințe participînd mai mulți factori.

Durerile epigastrice, greturile, vărsăturile și reducerea apetitului constituie expresia clinică a acțiunii iritante pe care salicilatul de sodiu o exercită asupra mucoasei gastrice. Explorarea capacității funcționale secretorii și motorii gastrice evidențiază, în majoritatea acestor cazuri, creșterea puterii clorhidro-

Scanned with OKEN Scanner

peptice a sucului gastric (atît aciditatea liberă, cît şi cea totală), creşterea cantităţii de suc gastric.

Acţiunea stimulantă asupra secreţiei gastrice, pe care o exercită salicilatul de sodiu, se datoreşte, în cea mai mare parte, acidului salicilic, care se eliberează în mediul acid gastric. Pentru a se evita eliberarea acidului salicilic în stomac, salicilatul de sodiu a fost condiţionat în forme medicamentoase enterosolubile, capsulele cheratinizate permiţînd eliberarea substanţei active numai în intestin, unde acţiunea iritantă este mult mai redusă.

Acumularea unei cantităţi mari de lichid de secreţie gastrică tulbură mecanismul fiziologic de evacuare a conţinutului gastric în sensul întîrzierii evacuării, putîndu-se ajunge la o adevărată retenţie gastrică. Acumularea unor cantităţi mari de lichid, pe de o parte, şi acţiunea iritantă asupra mucoasei gastrice, pe de alta, constituie factori care duc la declanşarea unor contracţii antiperistaltice, cu evacuarea — prin vărsătură — a conţinutului gastric. În marea majoritate a cazurilor, lichidul de vărsătură conţine suc gastric şi resturi alimentare provenite de la mesele precedente ; numai în mod excepţional vărsăturile au aspect biliar, ca urmare a refluării bilei din duoden în stomac.

Scăderea pH în intestinul subţire, în special în porţiunea sa jejunală, ca urmare a trecerii în intestin a unui suc gastric cu aciditate crescută peste normal, scade viteza de absorbţie a salicilatului de sodiu. Cantităţile de salicilat rămase neabsorbite în prima porţiune a intestinului subţire pot exercita acţiune iritantă în continuare şi asupra mucoasei intestinului subţire şi chiar a colonului ; întrucît, însă, pe măsura îndepărtării de segmentul gastro-duodenal, pH intestinal devine tot mai alcalin, acţiunea iritantă la acest nivel este tot mai puţin marcată.

În favoarea mecanismului iritativ de producere a tulburărilor digestive produse de salicilatul de sodiu pledează faptul că asocierea acestuia cu substanţe antiacide (neutralizante, adsorbante şi chiar alcalinizante) protejează mucoasa gastrică de acţiunea iritantă prin neutralizarea acidului clorhidric din stomac şi prin împiedicarea eliberării de acid salicilic. În ceea ce priveşte valoarea bicarbonatului de sodiu, trebuie subliniate două aspecte cu importantă valoare practică :

a) acţiunea sa antiacidă şi deci diminuarea unuia dintre efectele nedorite ale salicilatului este deseori utilă în terapeutică ;

b) fiind substanţă solubilă, bicarbonatul de sodiu, rămas în exces după neutralizarea chimică a acidului clorhidric, este absorbit şi după ce este vehiculat în sînge este eliminat prin rinichi, unde produce alcalinizarea urinii ; în condiţiile alcalinizării urinii, însă, valoarea terapeutică a salicilatului de sodiu este mult diminuată, din cauza eliminării sale crescute.

Faptul că manifestările digestive care apar ca efecte secundare nedorite ale saliciloterapiei se produc şi după administrarea pe cale rectală (în clismă) sau parenterală (intravenos) ridică problema şi a unei alte componente, în afara celei iritative digestive. Astfel, experimental, la animal, s-au putut reproduce toate aceste tulburări digestive funcţionale şi, în plus, s-a putut produce chiar ulcer gastric prin administrare parenterală de salicilat de sodiu. Administrarea prealabilă a unor substanţe cu acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central, ca şi administrarea concomitentă de salicilat şi sedative

Scanned with OKEN Scanner

nervoase s-au dovedit capabile să antagonizeze acțiunea iritantă digestivă și chiar pe cea ulcerigenă.

La om, în cazul administrării parenterale sau intrarectale a salicilatului, tulburările digestive se produc cu incidență mai mică decît în urma administrării orale a substanței ; însă epigastralgiile se produc după administrarea i.v. cu aceeași intensitate, fără ca substanța să se elimine prin mucoasa gastrică. Aceasta demonstrează participarea și a unui mecanism central nervos în producerea durerilor epigastrice din cursul salicilo terapiei.

Studii interesante efectuate cu eritrocite marcate cu crom radioactiv (Cr^{51}) asupra hemoragiilor digestive la bolnavii aflați în cursul tratamentului cu salicilat de sodiu au demonstrat un potențial important al acestei substanțe în producerea hemoragiilor gastroduodenale.

Cercetările moderne gastroscopice și radiocinematografice au evidențiat leziuni ale mucoasei gastrice de grade diferite de la hiperemie pînă la ulcerații și hemoragii ; cu toate că în comparație cu acidul acetilsalicilic acțiunea ulcerigenă și hemoragică a salicilatului de sodiu este mai puțin controversată, există autori care neagă salicilatului de sodiu orice modificare morfopatologică sau histopatologică asupra tubului digestiv. Totuși, indiferent de punctul de vedere ai cărui adepți sîntem, nu trebuie ignorate datele anamnestice, tulburările digestive clinice (subiective sau obiective), ca și modificările mucoasei gastroduodenale apărute în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu ; toate aceste fapte clinice impun mult discernămînt în indicarea, conducerea tratamentului, ca și în interpretarea accidentelor digestive induse de salicilo terapie.

În vederea evitării sau reducerii la minimum a acțiunii iritante digestive, este recomandabil ca salicilatul de sodiu să se administreze după masă, în forme enterosolubile, asociat cu antiacide neutralizante sau adsorbante.

La copii, pentru a fi prezentat într-o formă cît mai puțin dezagreabilă și ușor de administrat, salicilatul de sodiu se utilizează sub formă de soluție, căreia i se asociază un corectiv al gustului și al acțiunii iritante digestive (mucilagii, gumă arabică, julep gumos).

În cazurile în care salicilo terapia pe cale orală nu este posibilă, se poate folosi calea rectală ; în acest scop, se utilizează soluțiile slabe, în concentrație de 2% (față de cele 5—10% folosite pe cale intravenoasă) ; pe lîngă reducerea concentrațiilor, asocierea unor substanțe mucilaginoase (mucilagiu de gumă arabică) protectoare constituie un alt artificiu farmacodinamic, la care se recurge pentru reducerea la minimum a acțiunii iritante locale a salicilatului de sodiu. Dacă pe această cale efectele secundare nedorite ale substanței se reduc într-o măsură apreciabilă, în schimb acțiunile principale (antireumatică și antiinflamatoare) sînt mult mai reduse, ca urmare a absorbției incomplete și inconstante, fapt pentru care nu se recomandă administrarea salicilatului pe această cale, atunci cînd sînt necesare concentrații sanguine crescute.

Manifestări hemoragice au fost semnalate în cursul tratamentelor cu salicilat de sodiu, cu doze mari, administrat timp mai îndelungat. De la *hemoragii oculte* decelate numai prin examene biochimice, pînă la *manifestări purpurice* sînt posibile orice fel de tulburări hemoragipare în cursul salicilo terapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul sindromului hemoragipar este mixt : iritația produsă asupra mucoasei digestive (în cazul hemoragiilor digestive superioare) și hipoprotrombinemia. De altfel, acest ultim factor, pe lîngă că, de cele mai multe ori, este prezent și în sîngerările digestive, explică producerea celorlalte hemoragii extradigestive.

Experimental, la animal, acidul salicilic produce hipoprotrombinemie, care poate fi însă corectată prin administrare de vitamină K ; această acțiune se traduce prin alungirea timpului de protrombină și a timpului de coagulare.

La om dozele de salicilat de sodiu care produc scăderea concentrației plasmatice a protrombinei sînt în general cele care depășesc 6 g/zi ; salicilemia terapeutică de circa 35 mg% , realizată prin administrarea de salicilat în doze de 5—6 g/zi, nu induce, practic, nici o modificare a concentrațiilor protrombinei sanguine. Cînd salicilemia ajunge la 60 mg% (ceea ce se realizează prin administrarea unor doze zilnice de circa 12 g), scăderea concentrației protrombinei este evidentă, diferitele manifestări hemoragice totdeauna prezente, iar timpul de protrombină și cel de coagulare sînt mărite de cel puțin două ori.

Merită reținute incidența și intensitatea mult mai mari ale manifestărilor hemoragice la persoanele febrile și în condițiile creșterii metabolismului bazal, condiții fiziopatologice întîlnite frecvent în afecțiunile pentru care se prescrie saliciloterapia.

Cercetările efectuate în vederea aprecierii potențialului hemoragipar al salicilatului de sodiu au evidențiat faptul că acesta blochează utilizarea hepatică a vitaminei K în sinteza protrombinei ; în același sens pledează și sensibilitatea mai mare a bolnavilor cu hipovitaminoză K (prin aport, resorbție sau utilizare) la acțiunea de scădere a protrombinei. De asemenea, pentru ca hipoprotrombinemia să constituie cauza sindromului hemoragipar sînt necesare concentrații plasmatice foarte mari ale salicilatului, care să poată produce scăderea protrombinei din plasmă la niveluri critice (sub 25% din valorile normale).

Interpretînd critic datele experimentale și pe cele clinice, se poate considera că salicilatul de sodiu poate scădea concentrația plasmatică a protrombinei, însă numai rareori pînă la niveluri critice, în condițiile utilizării unor doze terapeutice moderate de 6—8 g/zi. Trebuie avută totdeauna în vedere și posibilitatea unor alți factori, care, asociați hipoprotrombinemiei, să concure la instalarea manifestărilor hemoragice ; dintre aceștia, mai importanți sînt : leziunile vasculare din cadrul bolii pentru care se indică tratamentul salicilic, preexistența hipoprotrombinemiei sau a hipovitaminozei K. De aceea este important să se controleze, periodic, timpul de protrombină în timpul saliciloterapiei, mai ales la bolnavii cu insuficiență hepatică, cu tulburări ale florei microbiene intestinale secundare administrării de antibiotice, la cei cu tulburări ale absorbției intestinale a grăsimilor etc. Uneori, preexistența tulburărilor vasculare poate constitui un factor favorizant în apariția sîngerării, salicilatul de sodiu putînd determina manifestări hemoragice prin acțiunea directă asupra peretelui vascular.

Destul de rar se întîlnește *purpură trombocitopenică,* mai ales după doze crescute și cure prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea de vitamină K în doze mari (preferabil vitamina K naturală) reduce în mod apreciabil acțiunea hipoprotrombinizantă a salicilatului de sodiu (ca și a tuturor derivaților acidului salicilic, de altfel), dar nu are totdeauna acțiune profilactică. Administrarea profilactică a vitaminei K nu presupune o apărare a bolnavului împotriva hemoragiei, care poate fi produsă printr-un proces patologic sau printr-o acțiune proprie salicilatului, în afara celei hipoprotrombinizante. Trebuie avut de asemenea, în vedere, totdeauna, faptul că acțiunea hipoprotrombinizantă a salicilatului de sodiu este potențată de substanțele anticoagulante cumarinice, ceea ce contraindică utilizarea concomitentă a acestor două tipuri de substanțe. În acest sens s-a emis chiar ipoteza că dihidroxicumarina ar acționa prin intermediul acidului salicilic în care se transformă în organism.

Manifestările alergice sînt întîlnite cu frecvență redusă, în comparație cu tulburările digestive și cele hemoragice ; ele se traduc pe plan clinic prin : erupții cutanate, edeme ale tegumentelor sau mucoaselor, bronhiolospasm, ascensiune termică.

Erupțiile cutanate sînt cele mai frecvente manifestări de sensibilizare la salicilatul de sodiu (ca și la toți salicilații de altfel) și, în general, cele mai puțin grave. Ele prezintă aspecte diferite, de la erupții eritematoase, scarlatiniforme, pruriginoase, pemfigoide, erizipeloide, peteșiale pînă la cele descuamative ; rareori se pot produce erupții de tip bulos sau purpuric. Deseori se constată apariția unei erupții cutanate acneiforme pustuloase, mai ales după 1—2 săptămîni de la instituirea tratamentului salicilic, care pretează la diagnosticări eronate, fiind interpretate drept acnee bromică, în legătură cu eventualele tratamente sedative efectuate de bolnav (Bromosedin, calciu bromat, Bromoval, Pasinal etc.).

Intensitatea erupțiilor cutanate nu este așa de mare încît să necesite tratament special sau întreruperea saliciloterapiei ; în general, după cîteva zile erupția pălește și dispare complet după alte cîteva zile. În cazurile în care aceasta nu are tendință la retrocedare, se poate face apel la medicația antihistaminică, preferabil prometazina (Romergan), avînd în vedere și acțiunea sa deprimantă asupra sistemului nervos central, care contracarează pe cea stimulantă a salicilatului de sodiu. Pot fi folosite și celelalte substanțe antialergice care potențează acțiunea antihistaminicelor (sărurile de calciu, hiposulfitul de sodiu etc.).

Cazurile de dermită exfoliativă descrise în literatură sînt excepțional de rar întîlnite în practica curentă, prognosticul acestora fiind însă, de gravitate extremă.

Febra medicamentoasă este constatată, în majoritatea cazurilor, în aceeași perioadă cu manifestările cutanate, putînd apărea, însă, atît înainte, cît și după această perioadă. Cu toate că una dintre principalele acțiuni ale salicilatului de sodiu este cea antipiretică, în situațiile în care bolnavul are o stare de hipersensibilizare, temperatura corpului crește peste normal, în special la copii.

Ascensiunea termică poate ajunge pînă la valori de 38—40°, cînd ridică dificile probleme de interpretare. Apariția sa după 7—10 zile de tratament cu salicilat de sodiu este relativ ușor de interpretat ca fiind în legătură cu medicamentul, deoarece, în general, pînă la această dată, febra, produsă în cadrul afecțiunii pentru care s-a recomandat saliciloterapia, a diminuat sau

Scanned with OKEN Scanner

a dispărut. Cînd însă febra medicamentoasă se suprapune celei a afecțiunii respective, aceasta din urmă va crește nemotivat, fiind în discordanță cu manifestările clinice și cu modificările biochimice ale procesului patologic respectiv. Asocierea erupțiilor cutanate sau a altor modificări patologice care traduc o hipersensibilizare a organismului ușurează diagnosticul.

Edeme palpebrale, ale buzelor și limbii, edeme angioneurotice apar relativ frecvent în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu, ca manifestare de sensibilizare la această medicație ; uneori edemele pot interesa întreaga față imprimînd acesteia un aspect erizipeloid, care poate preta la confuzii diagnostice. Intensitatea și durata acestora fiind de mică importanță, apariția edemelor mucoaselor și ale tegumentelor nu ridică probleme deosebite de tratament și nici chiar în toate cazurile modificarea posologiei salicilatului.

În schimb, edemul laringian constituie o urgență medicală, din fericire rară, și ușor de sesizat datorită manifestărilor alarmante ale insuficienței respiratorii acute. În acest caz, substanțele simpaticomimetice constituie tratamentul de elecție, suprimînd în timp scurt — obstrucția laringiană. În acest scop, se folosește adrenalina 1 mg administrat subcutan și repetat, la nevoie, după un anumit interval, sau efedrina pe cale subcutanată sau intramusculară, în doză de 50 mg sau chiar în aerosoli ; acest din urmă mod de administrare are avantajul că se poate aplica în orice condiții, fiind suficient un aparat de aerosoli de buzunar sau chiar un pulverizator, deoarece dimensiunile aerosolilor produși de aceste aparate sînt suficiente pentru a ajunge la nivelul laringelui, unde își exercită acțiunea.

Nu este obligatorie întreruperea tratamentului salicilic în cazul în care bolnavul a făcut un accident terapeutic de tipul edemului laringian ; se impune, însă, prudență la reluarea tratamentului și eventual asocierea unei medicații antihistaminice, de preferat prometazina, care are avantajul și al acțiunii sedative, utilă în astfel de situații.

Accesele de dispnee acută reprezintă un accident terapeutic mai mult dramatic, zgomotos, impresionant, decît grav, ca formă de manifestare a sensibilizării la derivați salicilici. Bolnavul are brusc senzația de lipsă de aer, mișcările respiratorii sînt dificile, în special expirația care este mult prelungită, iar frecvența respiratorie scade la 10—12 respirații/min. Examenul clinic evidențiază existența ralurilor sibilante și chiar ronflante diseminate pe ambele hemitorace ; se produce un adevărat acces de astm bronșic, care nu are nici o gravitate cînd este izolat, dar care accentuează și precipită accesele bronhiolospastice la bolnavii cu astm bronșic sau la bronșiticii cronici cu manifestări astmatiforme.

În cazul în care s-a declanșat accesul de astm, acesta este influențat prompt de medicația bronhiolospasmolitică, în care izoprenalina (sub formă de aerosoli) și derivații de teofilină (Miofilin) administrați i.v. ocupă un loc important.

Pentru evitarea producerii manifestărilor alergice grave, unii autori recomandă practicarea testelor cutanate în ideea decelării persoanelor hipersensibilizate la salicilatul de sodiu ; dar, pe de o parte, valoarea redusă a acestor teste, iar pe de alta posibilitatea declanșării — cu această ocazie — a unor grave accidente au făcut ca acest procedeu diagnostic să nu intre în uzul curent.

Scanned with OKEN Scanner

Mai folositor este, în acest sens, ca înainte de începerea tratamentului cu salicilat de sodiu să ne informăm asupra eventualelor manifestări de sensibilizare pe care bolnavul le-a avut cu ocazia tratamentelor anterioare efectuate cu oricare dintre derivații acidului salicilic (salicilat de sodiu, acid acetilsalicilic, salicilamida) ; această măsură de prudență este necesară cu atît mai mult, cu cît practic, nu există persoane care să nu fi primit vreodată un medicament care să conțină unul dintre acești derivați (antinevralgicele, amestecurile analgetice-antipiretice etc.).

În cazul în care se constată că bolnavul respectiv este sensibilizat la această medicație, i se va recomanda să nu ia nici unul dintre amestecurile medicamentoase (preparate industrial sau în farmacie) care conține un derivat salicilic. Din fericire, accidentele alergice grave sînt rare, de ordinul a un caz la cîteva mii de bolnavi care efectuează acest tratament.

În ceea ce privește mecanismul de producere a manifestărilor alergice, problema este încă incomplet elucidată ; faptul că toți derivații acidului salicilic au capacitate sensibilizantă denotă că întreaga structură chimică este responsabilă de acest efect nedorit al salicilatului de sodiu.

Manifestările neuropsihice. Salicilatul de sodiu determină, relativ frecvent, tulburări neurologice, psihice și senzoriale, însă intensitatea lor este diferită, numai rareori fiind așa de importante încît să impună modificarea schemei terapeutice.

Tulburările auditive și vizuale sînt, de cele mai multe ori, lipsite de importanță. Cele auditive se manifestă prin : *țiuituri și zgomote în urechi, scăderea acuității auditive*, ultima putînd evolua pînă la *surditate*, în special pentru tonurile înalte, în cazul tratamentelor salicilice de lungă durată și cu doze mari. Tulburările vizuale se caracterizează prin *reducerea cîmpului vizual și a vederii colorate, diplopie*.

Mecanismul de producere a tulburărilor senzoriale, atît al celor auditive, cît și vizuale este — foarte probabil — asemănător cu al tulburărilor de acest fel din cursul intoxicației cu alcaloizi chininici : congestie și hemoragie la nivelul aparatului cohlear și al timpanului, pe de o parte, și modificările vasomotorii retiniene cu constricția acestora, pe de alta.

Nu s-au descris modificări ireversibile auditive sau vizuale în cursul salicilo-terapiei, în general toate tulburările senzoriale dispărînd la scurt timp după întreruperea administrării salicilatului de sodiu.

Logoreea, agitația psihomotorie, vorbirea incoerentă, anxietatea, cefaleea, tremurăturile sînt cele mai frecvente tulburări neuropsihice care se produc în grade diferite în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu. Inițial și la doze mici, prima manifestare din partea sistemului nervos central o constituie discreta stare de euforie, cu senzația de bine, care nu reprezintă un efect secundar nedorit, ci, din contră, contribuie — alături de celelalte acțiuni ale salicilatului — la redresarea bolnavului. Aceasta este, de altfel, explicația obiceiului pe care îl au anumite persoane de a lua medicamentul fără a avea o justificare bine definitivă. La doze mari, însă, starea de euforie se transformă în stare de excitație, care devine, în aceste condiții, un efect nedorit al medicației respective, care îngreuiază conducerea corectă a tratamentului.

Polimorfismul manifestărilor clinice neuropsihice care apar ca efecte nedorite în timpul saliciloterapiei traduce acțiunea excitantă pe care o exercită

Scanned with OKEN Scanner

substanța asupra sistemului nervos central, în special asupra cortexului și centrilor subcorticali. Spre deosebire de acțiunea asupra hipotalamusului, care constituie acțiunea principală (antipiretică), stimularea celorlalți centri subcorticali (talamici și corpii striați), ca și a cortexului constituie componenta nedorită a acțiunii neurologice a salicilatului de sodiu (ca și a tuturor celorlalți derivați salicilici, de altfel). În funcție de cantitatea de salicilat administrată ca și de durata tratamentului, tulburările neuropsihice sînt mai mult sau mai puțin accentuate, evoluînd de la simpla euforie și *„beția salicilică,* pînă la *„furia salicilică"*, în care apar *tulburări grave de tip maniacal, halucinații, convulsii.*

Tulburări renale sînt rar întîlnite în practica medicală sau — mai corect — mai rar sesizate, deoarece, neavînd în general expresie clinică, pot trece deseori nesesizate ; ele sînt constatate cu ocazia examenului de urină, cînd se pot evidenția : *hematurie, cilindrurie, albuminurie.* Cercetarea cantitativă a elementelor celulare și a cilindrilor din urină atestă existența în urina definitivă a unui număr mai mare decît cel normal, între 1 000 și 5 000 de leucocite/min. și pînă la 1 000—2 000 cilindri/min. Aceasta dovedește, atît o atingere glomerulară (creșterea permeabilității membranei glomerulare cu posibilitatea transvazării unui număr mai mare de hematii decît în mod normal), cît și tubulară (imposibilitatea reabsorbției tubulare a acestora, care, chiar dacă nu sînt în cantitate prea mare, depășesc capacitatea tubulară de resorbție). Cilindruria atestă, în schimb, o afectare predominant tubulară (sau exclusiv), produsă, fie direct de către salicilatul de sodiu, fie prin tulburările vasculare renale reflexe, pe care le produce această substanță. Faptul că cilindrii sînt hialini și granuloși impune urmărirea periodică a sumarului de urină și suprimarea tratamentului, atunci cînd afectarea renală este importantă.

Albuminuria cu proteine cu greutate moleculară cuprinsă între 100 000 și 150 000 denotă afectarea glomerulară cu creșterea permeabilității pentru proteine, care permite, astfel, trecerea prin filtrul glomerular a unor proteine cu greutate moleculară mai mare decît cele care se filtrează în mod normal (60 000).

Apariția modificărilor funcționale renale, care evidențiază participarea concomitentă a tulburărilor glomerulare și tubulare, este datorită acțiunii iritante — toxice directă, pe care o exercită salicilatul de sodiu, atît asupra celulelor membranei glomerulare, cît și asupra celulelor tubulare. În acest sens pledează faptul că substanța se elimină în cea mai mare parte — indiferent de calea de administrare — prin urină. Cu toate că după administrarea orală, concentrațiile maxime sanguine se realizează în circa 2 ore, menținîndu-se la acest nivel circa 2 ore, după care salicilemia începe să scadă, substanța activă diluîndu-se într-un volum mare de apă (mult mai mare decît cel corespunzător sectorului extracelular), eliminarea renală se face în timp mai prelungit. Astfel, în primele 24 de ore de la administrare se elimină pe cale renală mai mult de jumătate din cantitatea totală, în urină mai persistînd încă 48 de ore urme de salicilat de sodiu și de metaboliți ai săi. Concentrațiile mari urinare și menținute timp prelungit sînt responsabile de acțiunea iritantă asupra membranei glomerulare și a celei tubulare, perturbare funcțională care se traduce prin hematurie, cilindrurie și albuminurie.

Scanned with OKEN Scanner

Diferitele asocieri medicamentoase, efectuate în vederea prelungirii duratei acţiunii, respectiv a menţinerii pentru un timp mai prelungit a concentraţiilor maxime în sînge au reuşit să întîrzie eliminarea renală a salicilatului de sodiu. De asemenea, s-a reuşit să se accelereze eliminarea salicilatului de sodiu, modalitate terapeutică de mare utilitate în cazurile de intoxicaţie acută sau cronică cu salicilat.

În acest sens, s-a folosit un timp clorura de amoniu, a cărei administrare, concomitent cu salicilatul de sodiu, este urmată de concentraţii mai ridicate şi mai prelungite ale salicilemiei. Utilizarea sa are, însă, unele dezavantaje care limitează mult indicaţiile acestei substanţe, dintre care cel mai important este perturbarea echilibrului acidobazic, care este şi aşa perturbat în cursul salicilo-terapiei (vezi Capitolul „Diuretice").

Acidul paraaminobenzoic are, de asemenea, capacitatea de a creşte de 2—5 ori concentraţiile plasmatice ale salicilatului, prin scăderea eliminării renale a substanţei.

Mecanismul interferenţei renale între acidul paraaminobenzoic şi salicilatul de sodiu pare legat de eliminarea renală prin secreţia tubulară activă a acidului paraaminohipuric (acidul paraaminobenzoic conjugat cu glicocol), care intră, astfel în competiţie cu acidul saliciluric (acidul salicilic conjugat cu glicocol). Întrucît capacitatea de secreţie renală este limitată, administrarea de acid paraaminobenzoic duce, în mod necesar, la mobilizarea capacităţii secretorii tubulare, în vederea eliminării acidului paraaminohipuric, în dauna acidului saliciluric ; ca urmare, se va produce retenţia salicilatului în sînge, cu menţinerea, timp mai îndelungat, a concentraţiilor maxime. Această acţiune a acidului paraaminobenzoic este neutralizată de bicarbonatul de sodiu.

S-a şi emis, de altfel, părerea că administrarea de acid paraaminobenzoic este deosebit de utilă în cazurile în care dozele mari de salicilat nu realizează concentraţii plasmatice eficiente.

Bicarbonatul de sodiu, folosit mult înainte, astăzi fiind din ce în ce mai rar utilizat, în asociere cu salicilatul de sodiu, îşi găseşte justificarea în trei situaţii :

a) pentru reducerea acţiunii iritante digestive a salicilatului (inhibă eliberarea acidului salicilic) ;

b) împiedică tendinţa la precipitare a uraţilor în tubii renali (precipitare favorizată de salicilat) ;

c) accelerează excreţia urinară a salicilatului (fiind de utilitate deosebită în cazurile de intoxicaţie acută sau cronică cu salicilat).

După administrarea de bicarbonat, scade, într-o măsură foarte mare, iritaţia digestivă produsă de salicilat, fapt pozitiv, care contribuie la creşterea toleranţei digestive a acestuia, în schimb accelerarea eliminării urinare a salicilatului este dezavantajoasă în timpul tratamentului respectiv, deoarece scade foarte mult salicilemia (pînă chiar la jumătate din valorile iniţiale) ; pe măsura creşterii pH urinar (şi proporţional cu aceasta, creşterea mai ales în cazul urinilor alcaline), creşte şi *clearance*-ul renal al salicilaţilor. Bicarbonatul influenţează, practic, toate căile de eliminare urinară a salicilatului : filtrarea glomerulară (pe care o creşte), reabsorbţia tubulară (pe care o scade printr-un mecanism competitiv de schimb tubular cu salicilaţii) şi excreţia activă tubulară (pe care, de asemenea, o creşte). Reabsorbţia tubulară a salicilaţilor

— principala funcție care influențează eliminarea urinară a acestora — predomină în cazurile în care urina are pH acid, iar excreția tubulară activă predomină în cazurile urinilor cu reacție alcalină.

Concentrația mare a substanței la nivelul glomerulului, ca și la nivelul tubilor (datorită filtrării și secreției active tubulare) explică posibilitatea afectării renale și a apariției hematuriei, cilindruriei și albuminuriei în cursul saliciloterapiei.

Tulburări metabolice diverse pot fi constatate în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu, interesînd metabolismul general, metabolismul glucidic și protidic, echilibrul acido-bazic, metabolismul acidului uric. Variate ca formă de manifestare și ca intensitate, perturbările metabolice induse de terapia salicilică se pot comporta ca efecte secundare dorite (acțiunea hipoglicemiantă-antidiabetică) sau ca efecte secundare nedorite (majoritatea acțiunilor metabolice).

Tulburările metabolismului glucidic sînt diferite, după cum ne adresăm unui bolnav diabetic sau unei persoane cu un echilibru glucidic normal.

Astfel, la persoanele nediabetice, administrarea salicilatului de sodiu timp îndelungat și în doze mari poate produce *hiperglicemie* și chiar *glicozurie*. Cercetările experimentale și clinice, *in vivo* și *in vitro* au evidențiat că această substanță produce spolierea importantă a celulei hepatice în glicogen (chiar și fără a modifica concentrația sanguină a glucozei, pe de o parte, și împiedică utilizarea tisulară a glucozei, pe de alta. Glicozuria este rezultanta, atît a hiperglicemiei, cît și a creșterii permeabilității membranei glomerulare pentru glucoză, fără posibilitatea de a putea fi retroresorbită tubular toată cantitatea de glucoză filtrată glomerular.

La bolnavii diabetici, acțiunea salicilatului de sodiu este diferită de cea de la persoanele nediabetice, în sensul că la diabetici glicozuria scade mult în timpul tratamentului salicilic ; de altfel, salicilatul de sodiu a și fost utilizat înainte de descoperirea derivaților sulfanilureici în tratamentul diabetului zaharat. Cercetările efectuate în vederea stabilirii mecanismului acțiunii, ca și a valorii terapeutice antidiabetice a salicilatului de sodiu, au fost abandonate o dată cu apariția substanțelor antidiabetice moderne, a căror eficacitate este cu mult superioară celei a salicilatului. Interpretările acțiunii antidiabetice au rămas, din această cauză, de domeniul ipotezelor ; dintre acestea, mai verosimile par cele care acordă importanță inhibiției gluconeogenezei, depunerii crescute a glicogenului muscular, transformării mai rapide a glicogenului în acizi grași sau antagonismul între salicilat și cortizon.

Acest din urmă punct de vedere merită să fie reținut, deoarece a fost incriminat și în explicarea acțiunii antiinflamatoare a salicilaților. În acest sens pledează existența unor efecte comune acestor două tipuri de substanțe (acțiunea antiinflamatoare, antipiretică, antireumatică, uricozurică, scăderea pînă la dispariție a acidului ascorbic din glandele suprarenale) ; alte argumente (persistența acțiunii salicilatului și la animalele suprarenalectomizate, acțiunea stimulantă hipofizocorticosuprarenală a unor derivați salicilici lipsiți de acțiunea terapeutică a acestora) contrazic concepția potrivit căreia acțiunea salicilaților asupra metabolismului glucidic se exercită prin intermediul hormonilor glucocorticoizi suprarenalieni.

Scanned with OKEN Scanner

Foarte probabil, însă, că acțiunea asupra metabolismului glucidic se datorește efectului salicilatului de reducere a formării moleculelor fosfatice macroergice (acidul adenozintrifosforic, acidul adenozindifosforic). Scăderea sintezei acizilor adenilici macroergici are ca urmare alterarea permeabilității membranei celulare, cu trecerea unei cantități mai mari de glucoză în celulă, permeabilitatea fiind întreținută de mecanisme celulare care solicită mari cantități de energie. Intervenția salicilaților în metabolismul hidrocarbonat reprezintă, probabil, una din căile folosite pentru realizarea efectului antiinflamator.

Indiferent, însă, de mecanismul de producere și de intensitatea tulburărilor metabolismului glucidic, acestea dispar la scurt timp de la întreruperea tratamentului cu salicilat de sodiu, fără a fi nevoie de administrarea unei medicații speciale.

Asupra metabolismului proteic salicilatul de sodiu exercită acțiune de scădere a anabolismului, exprimată prin tendința la negativare a balanței azotate. Cercetările efectuate cu ajutorul elementelor marcate au evidențiat scăderea sintezei proteice, pornind de la glicina marcată cu carbon 14, glutamat și lizină, atît experimental, la animale, cît și la om, în timpul tratamentelor prelungite cu salicilat de sodiu. Diminuarea sintezei proteice din cursul saliciloterapiei ține mai puțin de dozele utilizate și mai mult de durata de administrare a substanței. Această acțiune este mai marcată în condițiile în care salicilatul de sodiu se asociază cu alte substanțe care acționează în același sens asupra metabolismului proteic ; astfel, în tratamentul complex al bolii reumatismale, prin administrarea concomitentă a salicilatului cu derivați glucocorticoizi, acțiunea asupra catabolismului proteic este mult mai accentuată decît în cazul administrării separate a fiecăreia dintre aceste două medicații.

Pentru evitarea acțiunii hipoanabolice proteice, este recomandabil ca tratamentele cu salicilat de sodiu care se prelungesc peste două săptămîni să fie asociate cu substanțe anabolizante și cu regim bogat în proteine ; aceasta este cu atît mai necesară, cu cît un număr mare dintre bolnavii care urmează acest tratament îl reprezintă copiii și adolescenții, care au nevoie de un regim bogat în proteine.

Asupra metabolismului bazal salicilatul exercită acțiune stimulantă, administrarea unei doze orale de 5 g fiind urmată de creșterea metabolismului bazal cu circa 40% față de valorile inițiale. La bolnavii febrili creșterea metabolismului bazal este mult mai puțin marcată, la aceștia metabolismul bazal fiind crescut de către procesul hipertermic (ascensiunea termică de un grad peste valorile normale produce creșterea metabolismului de bază cu 12,5%). Stimularea metabolismului bazal apare în toate cazurile ca un efect secundar nedorit al saliciloterapiei, în multe situații fiind nu numai nedorit, dar și dăunător ; astfel, la bolnavii febrili, debilitați, cu afecțiuni cardiace la limita compensării, administrarea de salicilat de sodiu poate precipita, prin acest mecanism, decompensarea cardiacă. În aceste situații, se mai adaugă creșterea volumului plasmatic circulant cu circa 20% și excesul de ioni de sodiu care poate favoriza instalarea insuficienței cardiace drepte sau a insuficienței acute ventriculare stîngi. Este posibil ca aceasta să constituie explicația faptului că în rîndurile bolnavilor și ale persoanelor fără cultură medicală de specialitate

Scanned with OKEN Scanner

se consideră că salicilatul de sodiu, ca şi toţi derivaţii acidului salicilic de altfel, au acţiune nocivă (toxică) asupra cordului. Uneori, la aceşti factori se mai adaugă şi aportul de sodiu realizat prin administrarea de bicarbonat de sodiu, în vederea reducerii iritaţiei digestive produsă de salicilatul de sodiu. În acest sens, indiferent de schema terapeutică adoptată (dozele de bicarbonat egale, pe jumătate sau duble faţă de cele de salicilat), trebuie să se aibă în vedere totdeauna faptul că se realizează un important aport de sodiu în condiţiile unei volemii crescute postsalicilice.

În vederea reducerii acţiunii inutile de creştere a metabolismului bazal de către salicilatul de sodiu, este recomandabil ca în tot timpul tratamentului să se administreze bolnavului substanţe sedative centrale care contracarează în mare parte acest efect. Se pot folosi, în acest scop, clorpromazina (Clordelazin), în doze de 25—50 mg/zi, substanţă care, în plus, are avantajul acţiunii antitermice ; Dormitalul, fenobarbitalul, Ciclobarbitalul, în doze de 100—200 mg/zi, în doză unică sau fracţionată în mai multe prize. De altfel, în condiţiile spitalizării bolnavului, administrarea sedativelor nervoase este curent folosită în vederea obţinerii unei liniştiri a bolnavului, fapt ce are ca urmare şi reducerea sau chiar neutralizarea efectului salicilatului de sodiu asupra metabolismului de bază.

Acţiunea uricozurică a salicilatului de sodiu poate constitui un efect principal dorit, fapt pentru care mult timp această substanţă a fost folosită în tratamentul diatezei urice, al atacului de gută. Pe măsura obţinerii unor derivaţi sintetici cu acţiune uricozurică importantă (fenilbutazona, glucocorticoizii, Allopurinolul, probenecidul etc.), valoarea terapeutică a salicilatului în arsenalul medicamentos uricozuric a scăzut. În situaţiile patologice, în care indicaţiile salicilatului de sodiu sînt în funcţie de celelalte acţiuni ale sale (antiinflamatoare, antireumatică, antipiretică, analgetică), creşterea eliminării urinare a acidului uric poate constitui un efect secundar nedorit. Într-adevăr, salicilatul de sodiu creşte eliminarea de acid uric pe cale renală, de peste două ori după administrarea unei singure doze terapeutice. La bolnavii cu gută, ca urmare a eliminării unor cantităţi mari de acid uric şi de săruri ale sale, se ajunge ca în cîteva zile de tratament cu doze de acid salicilic, care nu depăşesc 5—6 g/zi, să scadă uricemia în mod semnificativ.

Acţiunea uricozurică a salicilatului de sodiu, ca şi a tuturor derivaţilor acidului salicilic de altfel, se datoreşte inhibiţiei reabsorbţiei tubulare a acidului uric.

Eliminarea urinară crescută a acidului uric şi a sărurilor sale în timpul saliciloterapiei poate constitui cauza precipitării acestora, fie sub forma unei microcristalurii, fie chiar de concreţiuni ; acestea pot rămîne fără manifestare clinică, fiind descoperite întîmplător la examenul radiologic al aparatului urinar sau la examenul biochimic şi microscopic al urinii sau, din contră, pot avea răsunet clinic : dureri difuze lombare, colici renale.

În vederea evitării precipitării în urină a acidului uric şi a uraţilor în cursul terapiei salicilice, mai ales la persoanele cu nivel crescut de acid uric în sînge şi chiar în urină, se recomandă respectarea anumitor indicaţii dietetice a căror valoare este însemnată. Regimul alimentar trebuie să fie, în aceste cazuri, hipolipidic şi hipoproteic ; se vor evita nucleoproteinele, care cresc cantitatea de acid uric endogen : carne, organe (momiţe, fudulii, mădu-

Scanned with OKEN Scanner

vioare, rinichi, creier, ficat), icre, peşte ; de asemenea trebuie să fie normo- sau hiperglucidic şi bogat în vitamine, în special A şi B1. Se va exclude din alimentaţie alcoolul — chiar şi în concentraţii reduse —, deoarece precipită în urină acidul uric şi sărurile sale.

Cantitatea de lichide va fi mare, în general peste 1,5 l/zi, dintre care minimum un litru sub formă de băuturi (apă simplă, ape minerale alcaline, ceaiuri, siropuri, sucuri) ; este recomandabil ca această cantitate să fie repartizată în cîteva prize, la interval de 2—3 ore (inclusiv noaptea cel puţin o dată), pentru menţinerea constantă a unor concentraţii urinare scăzute de săruri cu potenţial generator de calculi.

Se recomandă cura de lămîie, care s-a dovedit eficace, permiţînd menţinerea sau stabilirea unui pH urinar la valori în jur de 5,6—6,6.

Medicaţia alcalinizantă (bicarbonatul de sodiu, citratul de sodiu etc.), în doze moderate, administrată la interval de 4—6 ore, s-a dovedit capabilă să menţină un grad de alcalinizare a urinii, impropriu depunerii acidului uric şi uraţilor. Bicarbonatul de sodiu creşte semnificativ eliminarea renală a salicilatului ; clearance-ul renal al salicilaţilor creşte paralel cu pH urinar, mai ales în cazurile în care acesta depăşeşte neutralitatea. Administrarea concomitentă a salicilatului de sodiu şi a bicarbonatului de sodiu poate avea ca urmare reducerea la jumătate a concentraţiei sanguine a salicilatului (acţiune nedorită) şi împiedicarea precipitării cristalelor de uraţi, care se găsesc în exces (acţiune dorită în cursul saliciloterapiei).

Tulburări ale metabolismului acido-bazic sînt semnalate la majoritatea bolnavilor care urmează tratament cu salicilat de sodiu. Sensul modificărilor echilibrului acido-bazic pe care le induce medicaţia salicilică este diferit, în funcţie de individ (şi anume de capacitatea funcţională a sistemelor-tampon ale acestuia, în special cele din plasmă), ca şi de cantitatea de substanţă administrată şi de durata tratamentului. Cercetările efectuate la aceşti bolnavi au evidenţiat : modificări însemnate ale concentraţiei plasmatice a clorurilor, care, de cele mai multe ori, este crescută ; scăderea presiunii bioxidului de carbon în sînge şi tendinţa la creştere a pH sanguin. De menţionat că aceste modificări sînt constatate chiar şi în afara oricăror tulburări ale ritmului şi frecvenţei respiratorii.

Studiile şi cercetările efectuate în vederea stabilirii mecanismului de producere a tulburărilor echilibrului acido-bazic sub influenţa tratamentului cu salicilat de sodiu au demonstrat că la doze zilnice de 10—12 g de salicilat de sodiu sau de acid salicilic se produce creşterea volumului respirator în medie cu 4 l/min., presiunea bioxidului de carbon din sînge scade în medie cu 10 mm Hg, bicarbonaţii sanguini înregistrează scăderi medii de 3 mEq/l, iar pH sanguin creşte cu 0,05—0,06.

Modificările maxime au fost constatate la 2—4 ore de la administrarea salicilatului de la ultima administrare şi au fost semnalate chiar şi după 20 de ore (cînd salicilemia a atins nivelul maxim de 40 mg/100 ml).

Tulburările echilibrului acido-bazic care apar în cursul saliciloterapiei au fost interpretate diferit. Ipoteza iniţială potrivit căreia tulburările respiratorii — dispneea — erau secundare unei acidoze metabolice nu era conformă cu realitatea. Cercetări experimentale efectuate pe animal şi cele de la om au dovedit că dozele terapeutice de salicilat de sodiu produc hiperven-

Scanned with OKEN Scanner

tilație primară, care este responsabilă de creșterea volumului respirator pe minut. Pe măsură ce alcaloza inițială — rezultat al hiperventilației — este înlocuită cu acidoză metabolică, respirația, care inițial era numai profundă, devine tahipneică, după care, la concentrații sanguine ale salicilatului care se apropie de 50 mg/100 ml, se însoțește și de tulburări ale ritmului respirator. Dispneea salicilică gravă este realizată de tahipneea inițială, urmată apoi de respirație periodică de tip Kussmaul. Cu toate că dispneea salicilică a fost asemănată cu setea de aer a bolnavilor cu diabet grav și cu a celor cu acidoză renală, ea diferă, însă, de acestea prin originea sa nervoasă (și nu metabolică, așa cum se întîmplă cu celelalte două tipuri de dispnee acidotică). Faptul că experimental, la animal sau spirografic la om, administrarea intravenoasă de salicilat de sodiu este urmată imediat de creșterea frecvenței respiratorii, înainte să se fi instalat modificările echilibrului acido-bazic, sugerează un mecanism nervos în producerea tulburărilor respiratorii.

Substanțele sedative ale sistemului nervos central suprimă și chiar previn (atunci cînd sînt administrate în prealabil) hiperventilația pulmonară și readuc la normal valorile concentrației plasmatice a bioxidului de carbon și ale pH sanguin.

Alte substanțe sedative ale sistemului nervos central, morfina de exemplu, sînt capabile să neutralizeze acțiunea respiratorie a salicilatului de sodiu (ca și a tuturor salicilaților de altfel), însă cresc mult frecvența și intensitatea manifestărilor toxice neuropsihice. Prin acțiunea deprimantă pe care morfina o exercită asupra centrului respirator, suprimă sau numai diminuează (în funcție de doză) acțiunea stimulantă respiratorie a salicilatului.

Bicarbonatul de sodiu influențează indirect hiperventilația salicilică, scurtînd durata intoxicației salicilice, probabil prin favorizarea eliminării urinare a salicilatului.

Alcaloza respiratorie produsă prin hiperventilație primară este urmată, în cazul administrării de doze mari de salicilat de sodiu, de tulburări importante ale ritmului respirator, ajungîndu-se la dispnee gravă, de tip Kussmaul. În acest din urmă caz, intervine, pe lîngă acțiunea central-nervoasă, și acțiunea bronșiolospastică pe care o exercită salicilatul de sodiu, precipitînd instalarea manifestărilor astmatice sau a celor astmatiforme.

Pe baza datelor experimentale și clinice, se consideră, în prezent , că tulburările echilibrului acido-bazic, pe care le produce salicilatul de sodiu, sînt secundare (alcaloza respiratorie) stimulării respiratorii (hiperpneei primare) pe care substanța o produce prin mecanism nervos central.

În vederea evitării apariției unor astfel de tulburări, este recomandabil ca în timpul tratamentului salicilic bolnavii să primească concomitent o substanță sedativă centrală ; în acest sens se pot folosi, cu rezultate foarte bune, fenobarbitalul, Ciclobarbitalul, Dormitalul în doze de 100—200 mg/zi, care, în parte, influențează și efectele nedorite de ordin neuropsihic al acestei medicații.

Raritatea tulburărilor respiratorii și ale metabolismului acido-bazic se poate datori și faptului că majoritatea bolnavilor care urmează tratament salicilic (sau cel puțin în perioada în care folosesc doze mari) sînt internați în spital unde, de regulă, li se administrează și medicație sedativă.

Scanned with OKEN Scanner

Transpirația este atît de evident legată de administrarea de salicilat de sodiu (ca și de toți salicilații de altfel), încît este considerată chiar ca una dintre acțiunile principale ale acestui tip de medicație. Dacă în cazul folosirii dozelor mici de substanță și timp limitat transpirația nu este supărătoare, în schimb în cursul tratamentelor de lungă durată și cu doze mari ea poate constitui un efect secundar nedorit. Aceasta, pe de o parte, prin pierderea unor mari cantități de apă și electroliți, iar pe de alta, prin consecințele infecțioase la care poate predispune (bolnavii care transpiră mult trebuie să-și schimbe foarte des lenjeria de corp și cea de pat și sînt mai sensibili la curent, la schimbările de temperatură etc., contractînd destul de ușor infecții intercurente respiratorii).

Sudorația și vasodilatația cutanată constituie cei mai importanți factori în producerea termolizei la bolnavii care au primit un derivat salicilic.

Acțiunea antipiretică pe care o exercită salicilatul de sodiu este urmarea efectului acestuia asupra centrilor hipotalamici termoregulatori. În condiții normale, centrii termoreglării coordonează procesele de termogeneză și de termoliză în așa fel încît să permită asigurarea unor foarte mici variații ale temperaturii interne, în jurul valorii de 37°. În condiții patologice mai ales în cursul proceselor infecțioase, centrul este tulburat, în sensul că activitatea acestuia se reglează la valori mai mari (38—39°). Acțiunea antipiretică constă în restabilirea vechiului nivel de funcționare, prin deprimarea activității acestui centru, care, la rîndul său, readuce procesele de termogeneză și de termoliză la valori normale sau aproape de normal. Scăderea temperaturii sub tratament salicilic se realizează prin procesele obișnuite de reducere a termogenezei, dar mai ales prin creșterea termolizei.

În mod eronat se consideră că acțiunea antipiretică a salicilaților este legată de acțiunea directă de creștere a sudorației. Dovadă că acțiunea se exercită asupra centrului care funcționează anormal, și nu asupra eliminării de apă prin transpirație, o constituie următoarele date :

— hipersudorația apare, după administrare de salicilat de sodiu, numai la persoanele cu hipertermie, nu și la cele cu temperatura normală ;

— împiedicarea sudorației pe cale medicamentoasă (prin administrare de atropină, de exemplu) este capabilă numai să întîrzie în oarecare măsură, dar nu anulează, efectul antipiretic al salicilatului.

Întrucît transpirațiile nu pot fi suprimate, este recomandabil ca în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu să se respecte condițiile de igienă (schimbarea lenjeriei udate de transpirație, evitarea curentului).

INTOXICAȚIA CU SALICILAT

Se poate produce la doze variabile de salicilat, de la 10—30 g pînă la 120 g, în funcție de individ (în literatură se citează cazul unui bolnav care a ingerat 130 g acid acetilsalicilic, fără sfîrșit letal).

În condițiile terapiei moderne, cînd dozele zilnice de salicilat de sodiu nu depășesc 10—15—20 g, nu se constată intoxicații grave, ci uneori numai manifestări ușoare, denumite prin termenul de salicilism. Acesta poate apărea, atît în cazul supradozării salicilatului de sodiu, cît și la posologia curentă,

Scanned with OKEN Scanner

prin acumulare, în urma deficitului în eliminarea substanței, în condițiile urinilor cu pH scăzut.

Manifestările cele mai importante din cursul intoxicației salicilice sînt :

Tulburările neuropsihice, care variază ca intensitate și formă, de manifestare. Acestea sînt : cefalee, amețeli, tulburări vizuale, auditive, țiuituri, astenie fizică și psihică marcată, somnolență, vărsături ; în formele mai grave de intoxicație, pe lîngă tulburările menționate, care sînt de intensitate mai mare, în plus apar : agitație psihomotorie, anxietate, tremurături, logoree, vorbire necoordonată, tulburări de vedere (diplopie), halucinații, delir maniacal, convulsii generalizate și comă. În formele ușoare și medii manifestările neuropsihice ale intoxicației salicilice simulează intoxicația alcoolică, „furia salicilică" fiind uneori confundată cu beția etilică (în cazul etilismului predomină starea de exaltare și euforie, pe cînd în salicilism bolnavul are mai degrabă o stare de melancolie).

S-a descris chiar un tablou de encefalopatie difuză de tip toxic, de gravitate mare, care, de cele mai multe ori, trece necorelată cu medicația salicilică, fiind interpretată ca manifestare în cadrul coreei sau ca encefalopatie reumatică.

Tulburările digestive, care sînt relativ frecvent întîlnite în cursul intoxicației cu salicilat de sodiu ; se consideră că circa jumătate din totalul bolnavilor a căror salicilemie depășește 30 mg/100 ml au diferite tulburări gastrointestinale. Mai frecvent, bolnavii au grețuri, anorexie, dureri abdominale, în special în etajul superior, vărsături, diaree. Manifestările digestive se produc, atît după administrarea orală, cît și după introducerea salicilatului de sodiu pe cale parenterală, ceea ce pledează în favoarea originii lor central-nervoase, chiar în afara iritației gastrointestinale.

Erupțiile cutanate, care sînt prezente mai ales în cazurile în care durata tratamentului salicilic a depășit 7—10 zile. Ele sînt necaracteristice, putînd prezenta diferite aspecte : eritematoase, pustuloase, acneiforme, scarlatiniforme, pruriginoase, eczematiforme sau descuamative ; uneori pot fi buloase sau purpurice, în care caz se pot asocia cu hemoragii la nivelul mucoaselor. Cînd erupția este acneiformă sau pustuloasă, poate preta la confuzii cu intoxicatie cu brom (bromism), mai ales în cazul în care bolnavul respectiv a primit și un preparat medicamentos pe bază de brom (sedative sau hipnotice care se administrează bolnavilor internați : calciu bromat, Bromoval, bromuri etc.).

Tulburările hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic, apar ca urmare a stimulării primare a respirației de către salicilatul de sodiu ; în consecință, se produce alcaloză respiratorie, care, atunci cînd este accentuată, poate realiza tabloul clinic și modificări electrocardiografice de tetanie. Ulterior, fie ca urmare a intervenției compensatorii a rinichiului prin eliminarea cationilor ficși, fie prin acidoza metabolică renală, pH sanguin poate scădea în mod semnificativ, în funcție de persistența și gradul hiperventilației, ca și de apariția insuficienței respiratorii. Ca rezultat, tulburările metabolice hidroelectrolitice și acidobazice din timpul intoxicației salicilice sînt complexe, fiind rezultanta interacțiunii factorilor respiratori și renali.

Tulburările hemoragice, care sînt prezente în majoritatea cazurilor de intoxicație salicilică. Ele se caracterizează prin hemoragii externe : epistaxis,

Scanned with OKEN Scanner

menometroragii, gingivoragii etc. În cazurile grave, se poate produce purpură trombocitopenică, accident terapeutic mai rar, dar mai grav, produs de tratamentul cu salicilat de sodiu.

În formele grave de intoxicație, locul stimulării centrale este luat de deprimarea nervoasă, cînd se instalează o stare de stupoare, care evoluează pînă la comă. Prăbușirea activității respiratorii și cardiovasculare are ca urmare colapsul cardiovascular și insuficiența respiratorie ; apar convulsii asfixice terminale, iar exitusul se produce prin insuficiență respiratorie.

TRATAMENTUL INTOXICAȚIEI SALICILICE

a) Dată fiind gravitatea intoxicației salicilice, *suprimarea administrării salicilatului* constituie primul gest terapeutic indicat în aceste cazuri.

b) *Administrarea de lichide* pe cale parenterală este necesară în vederea refacerii echilibrului hidric perturbat prin pierderile excesive de apă. La stabilirea cantităților de lichide recomandate acestor bolnavi trebuie să se țină seamă de faptul că aceștia pierd lichide (și electroliți) prin multiple căi : hipersudorație, prin respirație (hiperpneea constituie una din modalitățile prin care bolnavii respectivi pierd importante cantități de apă), diaree, poliurie.

Trebuie evitată supraîncărcarea circulației, deoarece aceasta poate determina edem pulmonar acut, cu atît mai mult cu cît intoxicația salicilică se însoțește deseori de creșterea volumului plasmatic.

În stabilirea indicației rehidratării, trebuie avut în vedere, pe de o parte, faptul că deshidratarea este rareori de gravitate mare (salicilații avînd tendința la creșterea volumului plasmatic), iar pe de alta, riscurile hiperhidratării iatrogene.

Tipul de soluție care se administrează în scop substitutiv este în funcție de modificările electrolitice care însoțesc pierderile de apă ; de cele mai multe ori se utilizează, cu rezultate bune, soluțiile fiziologice, care au avantajul că nu necesită, pentru administrare, determinări ale pH sanguin și ale bioxidului de carbon din sînge.

Uneori sînt necesare transfuzii de sînge total sau de plasmă.

c) *Corectarea tulburării metabolice principale* este necesară, în majoritatea cazurilor, dar trebuie efectuată numai după stabilirea tipului de tulburare metabolică : alcaloză respiratorie sau acidoză metabolică. Pentru aceasta, determinările pH sanguin, presiunea și concentrația bioxidului de carbon din sînge sînt obligatorii.

Indiferent de sensul tulburării echilibrului acido-bazic, se folosește, cu rezultate bune, soluția Ringer, simplă sau glucozată.

În vederea înlocuirii cationilor fiși pierduți prin urină, ca și a celor blocați de cetoacizi, în tratamentul de urgență al intoxicației salicilice este indicată administrarea de bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu, acetat de sodiu. În ceea ce privește valoarea bicarbonatului de sodiu în aceste situații, trebuie menționat faptul că acesta trebuie utilizat cu prudență în cazurile de acidoză gravă (de cele mai multe ori corectată spontan prin hiperventilație) ; în primele stadii de intoxicație, cînd predomină alcaloza respiratorie, administrarea de bicarbonat de sodiu duce la agravarea situației, precipită instalarea comei și produce chiar exitus.

Scanned with OKEN Scanner

Apariția acidozei metabolice reclamă instituirea unei terapii diferențiate, care să acționeze asupra tulburării acido-cetozice. Soluțiile glucozate administrate parenteral corectează hipoglicemia și tind să suprime cetoza gravă.

d) *Suprimarea excitației cerebrale,* cînd constituie factor de agravare a situației bolnavului respectiv, se poate realiza prin administrarea de substanțe sedative centrale ; acestea au, în plus, avantajul suprimării excitației respiratorii centrale. În schimb, toate deprimantele centrale au capacitatea de a potența unele dintre acțiunile toxice ale salicilatului de sodiu, fapt care impune prudență în folosirea lor.

Tulburările hemoragice pot fi influențate prin administrarea de *vitamină K* în doze mari, iar în unele cazuri este nevoie să se recurgă chiar la *transfuzii de sînge,* efectuate în scop substitutiv.

Cînd intoxicația a ajuns în stadiul de deprimare respiratorie, se poate face apel la *stimulante ale centrilor respiratori* (cafeină, efedrină), iar în cazurile grave se recurge la *respirația artificială.*

Hemodializa este utilă în cazurile grave, cu tulburări electrolitice și acido-bazice grave, rinichiul artificial constituind un valoros mijloc terapeutic în aceste situații.

SALICILAMIDA

Utilizarea terapeutică a salicilamidei se datorește proprietății sale antiinflamatoare asemănătoare cu a salicilatului de sodiu și acțiunii sale analgetice puțin inferioare celei exercitate, la doze corespunzătoare, de salicilați. Fiind lipsită de capacitatea de sensibilizare, salicilamida poate înlocui, cu rezultate bune, salicilatul de sodiu sau acidul acetilsalicilic în tratamentul antireumatic la persoanele cu manifestări de sensibilizare față de acești agenți terapeutici.

Cu toate că salicilamida a fost sintetizată încă de acum 100 de ani, introducerea sa în terapeutică este de dată mult mai recentă și se datorește cercetărilor efectuate în vederea reducerii efectelor secundare nedorite ale salicilaților sau pentru înlocuirea acestor substanțe cu altele înrudite structural, dar cu toxicitate mai mică și toleranță mai bună. Într-adevăr, prezența radicalului amidic conferă substanței unele caracteristici care o face mai puțin iritantă pentru tubul digestiv ; în plus, salicilamida este, practic, lipsită de acțiunea hipoprotrombinizantă a salicilaților.

Cu toate că amida acidului salicilic are acțiune analgetică, antipiretică și antireumatică care se apropie mult, în ceea ce privește intensitatea, de cea pe care o exercită salicilatul de sodiu și acidul acetil salicilic, în schimb este mult mai bine tolerată, salicilamida nefiind folosită în terapeutică pe măsura valorii sale farmacodinamice. Dacă nu în toate situațiile, cel puțin în compoziția diferitelor preparate antinevralgice, salicilamida poate înlocui foarte bine salicilații, crescînd toleranța digestivă a produselor medicamentoase cu acțiune analgetică.

Dintre cele mai importante efecte secundare nedorite pe care le induce administrarea salicilamidei sînt tulburările neuropsihice și, în mai mică măsură, manifestările digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările neuropsihice sînt de mică intensitate în cazul utilizării dozelor medii, de 2—4 g pe zi, dar pot fi însemnate în situațiile în care administrarea substanței se face timp mai îndelungat și în special cînd se folosesc doze mari, de ordinul a 8—10 g/zi.

Cele mai frecvente tulburări neuropsihice produse de utilizarea terapeutică a salicilamidei sînt *amețelile și somnolența*; se consideră că aproximativ un sfert dintre persoanele tratate cu această substanță prezintă una din cele două feluri de manifestări toxice. La doze mici și moderate, de pînă la 3—4 g/zi, somnolența este cea care incomodează cel mai mult, deoarece situațiile patologice care necesită acest tratament nu sînt așa de importante încît să necesite spitalizarea sau repausul la pat; administrarea la persoanele care își desfășoară activitatea profesională poate să ducă, pe de o parte, la scăderea capacității de muncă, a randamentului a acestora, iar pe de alta poate provoca accidente de muncă prin scăderea atenției. La doze mari, care depășesc în general 5 g/zi, amețelile sînt mult mai intense decît în cazul dozelor mici și chiar dacă nu depășește în intensitate somnolența, este pe plan aproape egal cu ea.

În ceea ce privește mecanismul de producere a amețelilor și somnolenței care apar în cursul tratamentului cu salicilamidă, merită semnalate cîteva aspecte: cu toate că este strîns legată structural chimic de acidul salicilic și de salicilatul de sodiu, salicilamida exercită acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central, spre deosebire de toți ceilalți derivați salicilici a căror acțiune asupra sistemului nervos central este de tip excitant.

Dacă amețelile pot fi interpretate ca efect al acțiunii iritante toxice pe care o exercită salicilamida (ca și ceilalți derivați ai acidului salicilic, de altfel) asupra celulelor nervoase, în schimb somnolența traduce o acțiune de tip deprimant, pe care substanța o produce asupra sistemului nervos central, în special asupra cortexului și centrilor subcorticali. Spre deosebire de ceilalți salicilați, salicilamida exercită acțiune de același tip, atît asupra hipotalamusului și talamusului (care explică efectele principale analgetice-antipiretice ale substanței), cît și asupra corpilor striați. De asemenea, diferă de congenerii săi și prin acțiunea asupra cortexului, care constituie, de fapt, componenta nedorită a acțiunii neurologice a salicilamidei.

În funcție de doza administrată, cît și de durata tratamentului, acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central poate fi de intensități diferite, de la somnolență moderată, pînă la imposibilitatea desfășurării oricărei activități productive. Accentuarea stării de somnolență impune spitalizarea bolnavului sau punerea lui în condiții de repaus la pat.

Deosebirea minimă structurală între toți ceilalți derivați ai acidului salicilic folosiți în terapeutica generală (salicilatul de sodiu, acidul acetilsalicilic) și salicilamidă explică deosebirea esențială a acțiunii nervos-centrale a acestora: salicilamida produce deprimare a sistemului nervos central, pe cînd toți ceilalți salicilați stimulează activitatea sistemului nervos central (de la simpla stare de euforie pînă la furia salicilică, tulburări maniacale, halucinații, convulsii).

De altfel această diferență farmacodinamică între salicilați, pe de o parte, și salicilamidă, pe de alta, se constată și în cazul intoxicației acute, care evoluează în general asemănător, cu deosebirea că moartea se produce în intoxi-

Scanned with OKEN Scanner

cația salicilică prin manifestări excitatorii și convulsii, pe cînd în cea cu salicilamidă deprimarea sistemului nervos central și a respirației sînt elementele care produc exitusul.

Dintre celelalte manifestări neuropsihice care pot apărea în cursul tratamentului salicilamidic, se mai întîlnesc, cu frecvență foarte mică, *tulburări audiovizuale*, caracterizate prin : *țiuituri în urechi, scăderea acuității auditive* (în special pentru tonurile înalte), *reducerea cîmpului vizual și a vederii colorate*.

Este foarte probabil ca mecanismul de producere a tulburărilor neurosenzoriale, atît al celor auditive, cît și al celor vizuale, să fie comun tuturor salicilaților, inclusiv salicilamidei : modificările vasculare (congestii, hemoragii) la nivelul timpanului și al aparatului cohlear, pe de o parte, și modificările vasomotorii (vasoconstricția) ale vaselor retiniene, pe de alta.

Tulburările neuropsihice care apar în cursul tratamentului cu salicilamidă sînt rapid reversibile, ele dispărînd la scurt timp de la întreruperea administrării substanței

Dacă, totuși, folosirea acestei substanțe este imperios necesară și nu poate fi înlocuită cu un alt preparat, în vederea scăderii la minimum a efectului deprimant central respectiv, a somnolenței, salicilamida se poate asocia cu substanțe cu acțiune excitantă asupra sistemului nervos, central. Dintre acestea, mai frecvent utilizată este cafeina, care este capabilă, în doze terapeutice de 100—250 mg/zi, să anihileze acest efect secundar nedorit al salicilamidei. De altfel, în general, preparatele antalgice compuse, care conțin și salicilamidă, au în compoziția lor și cantități corespunzătoare de cafeină, ceea ce permite, pe de o parte, neutralizarea acțiunii deprimante centrale, iar pe de alta favorizează pătrunderea în celula nervoasă a substanțelor cu care este administrată împreună.

În cazul în care se folosesc doze mari de salicilamidă, este bine să se recomande bolnavilor respectivi să folosească cafea, în cantități care să permită diminuarea sau suprimarea stării de somnolență, care este destul de accentuată în aceste situații.

Manifestări digestive sînt constatate cu frecvență de 2—3 ori mai redusă decît în cazul folosirii celorlalți derivați ai acidului salicilic. Ele sînt de intensitate mică și niciodată nu ridică problema suprimării tratamentului din cauza intoleranței digestive.

Administrarea de doze mici, sporadice, de salicilamidă nu produce, practic, nici o tulburare digestivă ; administrarea, timp mai îndelungat și în doze mari (ca medicație antireumatică), poate fi urmată, la circa 10% dintre bolnavi, de *scăderea apetitului, grețuri, dureri epigastrice* și uneori *vărsături*. Acestea apar la un anumit interval de la începerea tratamentului, incidența cea mai mare fiind constatată la bolnavii cu antecedente patologice gastroduodenale, gastrite, gastroduodenite, boală ulceroasă.

Tulburările digestive induse de tratamentul cu salicilamidă constituie expresia clinică a acțiunii iritante pe care substanța o exercită asupra mucoasei gastrice. Ca și în cazul celorlalți salicilați, se constată, la acești bolnavi, creșterea capacității clorhidropeptice a sucului gastric și creșterea cantității de suc gastric, dar de intensitate mult mai mică decît cele produse de salicilatul de sodiu, de exemplu. Stimularea secreției gastrice se datorește acidului salicilic,

Scanned with OKEN Scanner

care se eliberează în mediul acid din stomac şi care exercită acţiune iritantă asupra glandelor secretorii ale mucoasei gastrice.

Administrarea după masă sau împreună cu o cantitate mică de lapte (100—150 ml) sînt modalităţi de reducere a acţiunii iritante digestive pe care o produce salicilamida. Această modalitate este utilă mai ales în timpul tratamentelor de durată mai lungă şi cînd se folosesc doze mari de substanţă, cum este cazul tratamentului antireumatismal. În rest, folosirea sporadică, ocazională, a salicilamidei în doze mici, singură (comprimate a 0,5 g) sau în forme medicamentoase compuse (de exemplu antinevralgicele S, care au aceeaşi compoziţie ca şi antinevralgicele simple, cu deosebire că în loc de acid acetilsalicilic conţin salicilamidă, în aceleaşi doze) nu necesită aceste precauţiuni.

Deosebirea importantă şi cu consecinţe terapeutice utile între salicilamidă şi ceilalţi derivaţi ai acidului salicilic, în ceea ce priveşte frecvenţa şi intensitatea manifestărilor digestive care apar ca efecte nedorite, constă, în esenţă, în două particularităţi farmacodinamice ale salicilamidei, şi anume :

— substanţa se absoarbe rapid şi se elimină rapid, fără să se transforme în acid salicilic sau salicilat de sodiu.

— mecanismul de producere a tulburărilor digestive produse de salicilamidă este exclusiv de tip iritativ gastroduodenal, fără să intervină o componentă central-nervoasă ca în cazul celorlalţi derivaţi salicilici ; mai mult chiar, salicilamida nu numai că nu are acţiune excitantă centrală, ci, din contra, ea exercită asupra sistemului nervos central acţiune deprimantă.

Nu s-au citat, după administrarea de salicilamidă, hemoragii digestive, nici chiar după tratamente efectuate timp îndelungat, în cursul cărora s-au folosit doze mari de substanţă.

Tulburările renale relativ frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu salicilat de sodiu şi acid acetilsalicilic sînt numai excepţional semnalate în cursul administrării de lungă durată a salicilamidei. Dar şi în aceste foarte rare cazuri, intensitatea modificărilor urinare este de mică importanţă şi fiind numai de ordin biochimic pot trece nesesizate. De altfel, lipsa manifestărilor chimice care să atragă atenţia asupra unei perturbări funcţionale renale indusă de tratamentul salicilic constituie o caracteristică comună tuturor derivaţilor acidului salicilic ; în cazul salicilamidei chiar şi modificările urinare sînt minime, fapt care contribuie la definirea acestei substanţe ca lipsită de nefrotoxicitate. În acest sens trebuie menţionată interpretarea minimelor modificări urinare induse de tratamentul cu salicilamidă ca fiind fără legătură cu medicaţia respectivă, ele constituind expresia afectării renale în cadrul bolii pentru care s-a instituit tratamentul (de regulă afecţiuni reumatismale cronice). Această interpretare pare să fie cea reală, deoarece salicilamida are o serie de particularităţi metabolice, în special în ceea ce priveşte eliminarea sa, care îi conferă superioritatea din punct de vedere terapeutic, faţă de toţi ceilalţi derivaţi ai acidului salicilic. Astfel, pe cînd salicilaţii se elimină renal sub formă de acid salicilic (conjugat sau nu), substanţă care exercită acţiune iritantă, atît asupra membranei glomerulare, cît şi asupra celulelor tubulare, salicilamida se elimină renal, în cea mai mare parte conjugată cu acidul glicuronic şi foarte puţin sub formă nemodificată.

Faptul că salicilamida se elimină ca atare, ea exercitîndu-şi acţiunea antiinflamatorie, antalgică şi antireumatică în mod direct şi nu prin intermediari

Scanned with OKEN Scanner

de metabolism, explică, pe de o parte, slaba acțiune iritantă digestivă, iar pe de alta lipsa acțiunii toxice asupra aparatului urinar. În acest sens, este unanim admis că iritația digestivă și cea glomerulo-tubulară produsă de toți derivații acidului salicilic se datorește eliberării acidului salicilic la nivelul stomacului (în cazul administrării orale) sau în ficat (în administrarea parenterală sau pe cale rectală) ; acesta exercită acțiune iritantă puternică asupra mucoasei gastrice și asupra celulelor membranei glomerulare și celulelor tubulare. Salicilamida acționînd ca atare, nefiind transformată în acid salicilic, nici în mediul gastric, nici la nivelul hepatic, este mult mai puțin iritantă pentru tubul digestiv și este practic lipsită de acțiune toxică asupra epiteliului glomerulo-tubular. Ca urmare, procesele de filtrare glomerulară și de retroresorbție tubulară nu sînt afectate, ele desfășurîndu-se în condiții normale, ceea ce face ca în urina definitivă să nu apară elemente patologice. În plus, rapiditatea eliminării urinare a salicilamidei (de circa 3 ori mai mare decît a salicilatului de sodiu) constituie un avantaj în utilizarea terapeutică, deoarece nu permite menținerea unor concentrații crescute, în cazul supradozării acute sau cronice, mai mult de 2—4 ore.

Raritatea intoxicației acute sau cronice cu salicilamidă apare ca un corolar al acestei particularități metabolice, legat de resorbția și eliminarea rapidă a salicilamidei, substanța nefiind transformată în organism.

Tulburările metabolice sînt întîlnite în mod excepțional în cursul tratamentelor cu salicilamidă și numai după administrări de lungă durată ale substanței.

Perturbările metabolismului glucidic, atît de importante în urma administrării salicilatului de sodiu, sînt, în cazul folosirii salicilamidei, de foarte mică importanță, neconcludente. Modificările nesemnificative ale valorilor glicemiei, care se constată la persoanele normale și la cele diabetice, permit să se tragă concluzia că salicilamida este lipsită de efect asupra metabolismului glucidic.

Metabolismul proteic nu este influențat de administrarea, nici chiar de durată lungă, a substanței în cadrul tratamentului antireumatic ; de asemenea, asocierea salicilamidă-glucocorticoizi nu are ca rezultat potențarea acțiunii catabolizante proteice, așa cum se întîmplă cu asocierea salicilat de sodiu-glucocorticoizi. De aceea regimul hiperprotidic nu este necesar în timpul terapiei cu salicilamidă nici chiar la copii, la care saliciloterapia, ca toți ceilalți derivați ai acidului salicilic, trebuie asociată totdeauna cu un regim bogat în proteine și deseori cu substanțe anabolizante.

Metabolismul bazal este, practic, nemodificat în timpul tratamentului cu salicilamidă ; eventualele creșteri ale metabolismului de bază sînt, foarte probabil, datorită bolii de bază pentru care s-a administrat această medicație, afecțiune care deseori evoluează cu ascensiune termică, ea singură explicînd și creșterea metabolismului.

Metabolismul acidului uric nu este influențat de administrarea de salicilamidă, reabsorbția tubulară a acidului uric făcîndu-se în aceleași condiții ca și în afara tratamentului salicilamidic. Ca atare, nu sînt necesare restricții alimentare și nici substanțe care să modifice reacția mediului urinar în vederea evitării precipitării sărurilor acidului uric, așa cum se impune în timpul terapiei cu salicilat de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul acido-bazic, care suferă importante modificări în urma administrării salicilatului de sodiu, nu este de loc influențat de tratamentul salicilamidic, nici în cazurile în care această substanță se folosește ca medicație antireumatică. Lipsa modificărilor echilibrului acido-bazic se explică prin aceea că salicilamida, spre deosebire de toți ceilalți derivați ai acidului salicilic, nu induce tulburări ale frecvenței și ritmului respirator. Chiar după tratamente efectuate cu doze mari de 4—8 g/zi, timp de 2 săptămîni, nu s-au constatat modificări respiratorii și nici ale concentrației plasmatice ale bioxidului de carbon sau ale pH sanguin.

Manifestările hemoragice — frecvent întîlnite în tratamentul cu acid acetilsalicilic sau cu salicilat de sodiu — sînt absente în cazurile în care se folosește salicilamida. Substanța nu produce iritația mucoasei digestive (responsabilă de hemoragiile oculte din cursul saliciloterapiei) și nici scăderea concentrației plasmatice a protrombinei. Nu s-au citat manifestări hemoragipare în cursul tratamentului salicilamidic nici la persoanele la care în anamneză se constată suferințe digestive de tip gastritic, gastroenteritic sau boală ulceroasă.

Manifestări alergice nu s-au citat în literatură ca urmare a administrării de salicilamidă. Spre deosebire de ceilalți derivați ai acidului salicilic, la care manifestările de sensibilizare pot fi atît de importante încît să impună renunțarea la folosirea acestor substanțe, salicilamida este lipsită de acțiune alergizantă, fiind folosită în situațiile în care bolnavii au hipersensibilitate la salicilatul de sodiu sau la acidul acetilsalicilic.

Transpirațiile sînt uneori întîlnite în cursul tratamentelor de lungă durată cu salicilamidă, însă nu sînt așa de supărătoare ca acele produse de salicilatul de sodiu ; ele dispar imediat după suprimarea administrării substanței.

Intoxicația cu salicilamidă este rar întîlnită în practică, pe de o parte din cauza caracteristicilor metabolice ale substanței (resorbție și eliminare rapidă), iar pe de alta datorită numărului mic de tratamente care se efectuează cu această substanță în doze care pot preta la manifestări toxicologice.

În cazurile de supradozare, tabloul clinic este dominat de tulburările neuropsihice, care, spre deosebire de toți ceilalți derivați salicilici, sînt de tip depresiv. Astfel, bolnavii au cefalee intensă, amețeli, somnolență accentuată și în cazurile grave se instalează coma cu tulburări grave respiratorii, de tip inhibitor ; moartea survine prin paralizia centrilor respiratori. Nu se constată respirație periodică și nici manifestări excitatorii sau convulsii, așa cum se întîlnește în intoxicația cu salicilat și cu acid acetilsalicilic.

Dată fiind eliminarea rapidă, intoxicația cu salicilamidă — întîlnită numai în mod excepțional în practica medicală — nu necesită tratament deosebit ; în 6—10 ore substanța se elimină în urină în cea mai mare parte, făcînd inutilă administrarea oricărei medicații antidotice. Dacă bolnavul poate înghiți, administrarea de lichide *per os* este indicată, deoarece favorizează eliminarea mai rapidă a substanței prin urină.

Salicilamida, substanță cu acțiune analgetică, antipiretică și antireumatică de intensitate apropiată de a salicilatului de sodiu, este folosită în terapeutică destul de puțin și mai ales pentru efectul antalgic (singură sau în asociere cu alte substanțe). În tratamentul reumatismului, salicilamida poate fi de un real folos în cazurile în care bolnavii nu suportă ceilalți derivați salicilici ; astfel, în cazurile de intoleranță digestivă, de diateze hemoragice sau de hiper-

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizare, substanța poate înlocui, cu rezultate bune, oricare dintre derivații salicilici în cadrul terapiei complexe a reumatismului. La copii salicilamida este utilă, cu atît mai mult cu cît această categorie de bolnavi face frecvent tulburări respiratorii postsalicilice, care induc importante tulburări ale echilibrului acido-bazic, sursă a celor mai importante efecte secundare nedorite.

ACIDUL ACETILSALICILIC
Aspirina, Rhodin

Ampla utilizare terapeutică a acidului acetilsalicilic se datorește acțiunilor sale analgetice, antipiretice și antireumatismale, primele două întrecînd în intensitate efectele salicilatului de sodiu, fapt pentru care substanța a fost și este încă folosită, atît ca tratament simptomatic în afecțiuni însoțite de ascensiune termică, în algii diverse, cît și ca tratament etiopatogenic (boala reumatismală).

Valoarea terapeutică a acidului acetilsalicilic a fost încă de mult timp stabilită, pe baza datelor exclusiv clinice, testele moderne farmacodinamice experimentale și cele din clinica umană confirmînd datele clasice. Astfel, prin cercetări algometrice s-a constatat că 600 mg de acid acetilsalicilic are acțiune analgetică de intensitate egală cu cea exercitată de 10 mg morfină sau cu 60 mg codeină ; aplicabilitatea practică a acestei constatări este deosebit de importantă, deoarece în sedarea durerilor postoperatorii acidul acetilsalicilic poate înlocui morfina și derivații săi, evitînd, astfel, posibilitatea instalării toxicomaniei.

Acțiunea antipiretică superioară celorlalți derivați ai acidului salicilic, ca și a tuturor substanțelor analgetice antipiretice, cu excepția doar a amidopirinei, a constituit un alt motiv pentru care acidul acetilsalicilic ocupă un loc important în arsenalul terapeutic, atît cel clasic, cît și cel modern.

Administrarea terapeutică a acidului acetilsalicilic este grevată, însă, de o serie de efecte secundare nedorite, în cea mai mare parte superpozabile cu ale celorlalți derivați salicilici, însă cu anumite particularități care sînt responsabile de unele accidente terapeutice de gravitate mai mare decît a acestora.

La creșterea incidenței și a gravității efectelor nedorite contribuie, pe de o parte, faptul că acidul acetilsalicilic constituie un component aproape nelipsit al preparatelor antinevralgice, iar pe de altă parte că această substanță face parte din arsenalul terapeutic antireumatic (reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă etc.).

Dintre cele mai importante efecte secundare nedorite pe care le produce acidul acetilsalicilic sînt : tulburările digestive, modificările hematologice, perturbările metabolice, reacțiile alergice și tulburările funcționale renale.

Manifestările digestive reprezintă cele mai frecvente efecte nedorite care apar în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic ; în schimb, intensitatea acestor tulburări este numai rareori așa de mare încît să impună modificarea posologiei sau renunțarea la această medicație. În timpul administrărilor sporadice și cînd se folosesc doze mici (0,5—2 g/zi), substanța poate produce

Scanned with OKEN Scanner

dureri epigastrice, senzația de arsuri epigastrice, grețuri. În cazul tratamentelor antireumatice, de durată lungă, situație în care se folosesc doze de ordinul a 3—6 g/zi, pe lîngă manifestările care apar la doze curente, dar de intensitate mult mai mare, bolnavii se plîng de *scăderea apetitului,* care poate evolua pînă la *anorexie, vărsături* și uneori, *diaree.*

Ca și în cazul salicilatului de sodiu, manifestările digestive produse de acidul acetilsalicilic apar, în general, la interval relativ scurt de la instituirea tratamentului, intensitatea și frecvența acestora fiind mai mare la persoanele cu tulburări digestive în antecedente (gastrite, gastroduodenite, boală ulceroasă etc.).

Trebuie menționat faptul că, indiferent de forma de manifestare și de intensitatea tulburărilor iritative digestive induse de acidul acetilsalicilic, acestea rămîn inferioare celor produse de salicilatul de sodiu.

În ceea ce privește mecanismul de producere a tulburărilor digestive, în cea mai mare parte este asemănător cu cel al salicilatului de sodiu ; și aici este vorba tot de un mecanism mixt : iritația digestivă directă și acțiunea excitantă, pe care o exercită asupra sistemului nervos central.

Intensitatea mai redusă a manifestărilor iritative produse de acidul acetilsalicilic, în comparație cu salicilatul, își găsește explicația în particularitățile metabolice ale substanței. Astfel, resorbția intestinală se face, în parte, sub formă hidrolizată (de acid salicilic, care este foarte iritant pentru mucoasa gastrointestinală), iar o altă parte se resoarbe ca atare, structura complexă nehidrolizată avînd o foarte redusă acțiune iritantă digestivă.

Asocierea cu substanțe antiacide (alcalinizante, neutralizante, adsorbante) împiedică eliberarea de acid salicilic în stomac pe de o parte, și neutralizînd acidul clorhidric din sucul gastric, protejează, pe de altă parte, mucoasa gastrică de acțiunea iritantă pe care o exercită acidul acetilsalicilic, atît prin acidul salicilic eliberat, cît și prin substanța ca atare.

Condiționarea acidului acetilsalicilic în drajeuri cheratinizate și nu sub formă de comprimate (așa cum se prezintă preparatul industrial), putîndu-se folosi în acest scop celuloza acetoftalică, ar permite ca învelișul protector să contribuie la reducerea importantă, atît a iritației gastroduodenale, cît și a celei intestinale. Pe lîngă reducerea importantă a greților, vărsăturilor și epigastralgiilor, s-ar reduce simțitor și tulburările de tranzit, pe care le produce, în administrările de lungă durată, acidul acetilsalicilic.

Diareea, care se întîlnește mai frecvent după tratamentele cu acid acetilsalicilic, în comparație cu cele efectuate cu salicilat de sodiu, își găsește explicația tot în particularitățile metabolice ale substanței. Astfel, cantitatea de substanță nehidrolizată, deci care ajunge ca atare la nivelul intestinului, pînă la resorbția completă, exercită acțiune iritantă asupra mucoasei intestinale ; ca urmare, tranzitul intestinal este accelerat, iar resorbția substanțelor alimentare și a apei din lumen este diminuată.

Cercetările gastroscopice, gastrocinematografice, histopatologice și cele macroscopice, efectuate în diferite situații, au evidențiat, la bolnavii care urmau tratament cu acid acetilsalicilic, importante modificări ale mucoasei gastrice ; acestea evoluau de la simpla iritație localizată și hiperemie pînă la ulcerații, hemoragii și chiar perforații. Interesant de semnalat este cazul din literatură la care s-a intervenit chirurgical pentru *perforație gastrică apărută*

Scanned with OKEN Scanner

la circa o oră după administrarea unui comprimat de aspirină ; la deschiderea cavității gastrice s-a constatat că perforația se localizase într-un punct unde comprimatul ingerat în prealabil se fixase între pliurile mucoasei și încă nu se dizolvase în întregime, acoperind, în parte, zona de penetrație. Fără a interpreta în mod absolut acțiunea ulcerigenă și stimularea capacității de penetrare a acidului acetilsalicilic trebuie, totuși, avută în vedere totdeauna posibilitatea apariției, mai ales în tratamentele de lungă durată, a leziunilor ulceroase ale mucoasei gastrice și posibilitatea favorizării perforării unui ulcer preexistent.

În vederea evitării sau reducerii la minimum a acțiunii iritante digestive, este recomandabil ca acidul acetilsalicilic, ca de altfel toate preparatele care conțin această substanță, să se administreze după masă, în forme enterosolubile — cînd este posibil — și în asociere cu antiacide.

În alegerea substanței antiacide respective, se face apel, cel mai frecvent, la bicarbonatul de sodiu, a cărei acțiune neutralizantă asupra acidului clorhidric din secreția gastrică este recunoscută. Cu toate acestea, el are marele dezavantaj că, fiind ușor solubil, bicarbonatul rămas în exces după neutralizarea chimică a acidului clorhidric este absorbit intestinal și după ce este vehiculat în sînge este eliminat pe cale renală, unde produce alcalinizarea urinii ; în aceste condiții, valoarea terapeutică a acidului acetilsalicilic este semnificativ scăzută, ca urmare a accelerării eliminării sale.

De aceea este recomandabil ca, în vederea reducerii acțiunii iritante digestive a acidului acetilsalicilic, în funcție de caz, să se recurgă la diferite modalități alimentare (administrare postprandială, cu o cantitate de 100—150 ml lapte) sau la mijloace medicamentoase ; din această ultimă categorie fac parte sărurile insolubile de magneziu, de calciu, sărurile de bismut sau de aluminiu, care pot fi folosite cu aceeași eficacitate ca și bicarbonatul de sodiu.

Tot ca măsură de prevedere, menită să reducă la minimum accidentele terapeutice de ordin digestiv, este recomandabil a se insista în discuția cu bolnavul asupra datelor anamnestice, în special asupra tulburărilor digestive clinice (subiective sau obiective) ; de asemenea, trebuie urmărite modificările mucoasei gastroduodenale, în timpul tratamentelor de lungă durată cu acid acetilsalicilic la bolnavii cu boli digestive în antecedente.

Manifestările hemoragice constituie, împreună cu cele digestive, cele mai frecvente și mai grave accidente terapeutice pe care le produce acidul acetilsalicilic. Deseori ignorate sau interpretate eronat, fără să fie corelate cu medicația respectivă, accidentele hemoragice se caracterizează prin polimorfism clinic, atît ca formă de manifestare, cît și ca intensitate.

Cu incidența cea mai mare au fost semnalate, în cursul administrării de acid acetilsalicilic, hemoragiile digestive, după care urmează, în ordinea frecvenței, cele cutanate și mucoase.

Hemoragiile digestive au reținut atenția practicienilor încă de la introducerea acidului acetilsalicilic în terapeutică. Dacă la început se considera că această substanță este capabilă să producă numai hemoragii digestive manifeste, evidențiabile clinic — *hematemeză*, *melenă* —, astăzi este unanim

Scanned with OKEN Scanner

acceptat că hemoragiile oculte sînt cel puţin la fel de frecvente ca şi cele evidente clinic.

Autorii care studiază frecvenţa accidentelor hemoragice digestive din cursul terapiei cu acid acetilsalicilic apreciază că acestea se produc la circa 3/4 dintre bolnavii care urmează acest tratament. În ceea ce priveşte importanţa hemoragiei, trebuie subliniat faptul că, pe statistici mari, cuprinzînd o cazuistică de sute sau mii de cazuri, apare semnificativ faptul că în timpul tratamentului un număr mai mare de bolnavi (aproximativ 80—85% din totalul persoanelor care au făcut obiectul acestor studii) fac hemoragii oculte, în comparaţie cu sîngerările manifeste. În numeroase cazuri, în care hemoragia digestivă a impus necesitatea intervenţiei chirurgicale, s-au constatat ulceraţii liniare cu secţiune vasculară, ulceraţii recente cu intersarea unui vas mare. hemoragii difuze în masă a întregii mucoase gastrointestinale ; s-au constatat, de asemenea, impregnări ale mucoasei gastrice cu fragmente de acid acetilsalicilic.

Hemoragiile oculte, cercetate sistematic la bolnavii cărora li s-a instituit tratament cu acid acetilsalicilic, au evidenţiat un potenţial hemoragic deosebit de marcat al acestei substanţe (60—80%), fiind curent întîlnite în literatură, cînd se studiază prin metode biochimice şi radioizotopice hemoragiile oculte. Astfel, determinările prin reacţiile biochimice (reacţia Adler, reacţia Gregersen) evidenţiază, la 60% dintre bolnavi, prezenţa sîngelui în scaun, în condiţiile respectării cerinţelor tehnice (regim alb, absenţa altor hemoragii ale aparatului digestiv, suprimarea medicaţiei care ar putea interfera cu reacţiile chimice respective), iar cercetările radioizotopice, pe acelaşi lot de 500 de bolnavi relevă existenţa sîngelui în scaun în proporţie de peste 85%. Marcarea hematiilor cu crom radioactiv a arătat creşterea radioactivităţii materiilor fecale, din a 3-a zi de tratament cu acid acetilsalicilic, la bolnavii cărora li s-au administrat doze de 3—4 g/zi. Procentul de radioactivitate creşte paralel cu cantitatea de substanţă pe care a primit-o bolnavul şi cu durata tratamentului.

Dintre celelalte manifestări hemoragice care pot apărea în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic, în afara celor digestive sînt cele localizate la nivelul tegumentelor (de tip purpuric) şi al mucoaselor (epistaxisul fiind cel mai frecvent dintre acestea).

În interpretarea corectă a mecanismului de producere a manifestărilor hemoragice consecutive administrării de acid acetilsalicilic trebuie reţinute cîteva fapte clinice, şi anume :

— frecvenţa mare a accidentelor hemoragice (hematemeză, melenă, epistaxis) în timpul epidemiilor gripale, la persoanele cu accidente digestive de tip ulceros (indiferent dacă leziunea era deschisă sau cicatrizată), cînd s-a folosit acid acetilsalicilic, în comparaţie cu epidemiile în care nu s-a utilizat această substanţă ;

— frecvenţa mult mai mare a sindromului hemoragic la bolnavii cu diferite afecţiuni care favorizează sau care au în cadrul simptomatologiei lor şi tulburări hemoragice.

Aceste fapte de observaţie conduc la ideea că preexistenţa unor afecţiuni cu potenţial hemoragic creşte foarte mult incidenţa accidentelor hemoragice ale acidului acetilsalicilic.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de producere a manifestărilor hemoragice este complex, la el participînd, atît factori locali (acţiunea iritantă locală digestivă), cît şi factori ai procesului de coagulare, dintre care rolul principal îl au protrombina, vitamina K şi factorul trombocitar ; în plus, mai intervin şi reactivitatea individuală sau modificările vasculare ale bolii pentru care s-a instituit terapia cu acid acetilsalicilic.

Rolul factorilor locali iritativi este atestat de reducerea frecvenţei accidentelor hemoragice la persoanele la care acidul acetilsalicilic se asociază cu substanţe care reduc iritaţia digestivă pe care o produce acesta (bicarbonat de sodiu, antiacide neutralizante, condiţionarea în forme enterosolubile).

Terenul şi reactivitatea individuală pot să contribuie la creşterea, în mod semnificativ, a frecvenţei manifestărilor hemoragice prin precipitarea apariţiei lor şi prin adăugarea unor alţi factori cu potenţial hemoragic. Astfel, meiopragia vasculară existentă în cursul bolii reumatismale, insuficienţa hepatică sau sindromul de hipersplenism constituie condiţii patologice care favorizează apariţia tulburărilor hemoragipare postacetilsalicilice.

Participarea factorului trombocitar în producerea sîngerărilor digestive şi extradigestive este evidenţiată prin scăderea numărului de trombocite din sîngele periferic şi a factorului 3 trombocitar care participă, în mod nemijlocit, la procesul de coagulare.

Ceilalţi factori ai procesului de coagulare afectaţi de către acidul acetilsalicilic sînt protrombina şi vitamina K, al căror rol în producerea accidentelor hemoragice este de importanţă deosebită. Astfel, sub influenţa acestui tratament sinteza hepatică de protrombină este mult scăzută, ceea ce are ca urmare afectarea celui de-al doilea timp al coagulării — formarea trombinei. Ca urmare, cresc mult timpul de protrombină şi cel de coagulare şi în foarte mică măsură timpul de consumpţie a protrombinei (această ultimă constatare a făcut ca unii autori să considere că este vorba şi de o acţiune antitromboplastinică a acidului acetilsalicilic).

Scăderea concentraţiilor de vitamină K, frecvent întîlnită la bolnavii cărora li se instituie tratament cu doze mari sau timp îndelungat cu acid acetilsalicilic, are ca urmare scăderea sintezei de protrombină (unde are rol de coenzimă) şi a sistemului preconvertină-convertină (factorul VII), globuline care participă în cel de-al doilea timp al procesului de coagulare.

Mecanismul complex de producere a accidentelor terapeutice de tip hemoragic produse de terapia acetilsalicilică impune mult discernămînt în instituirea tratamentului la persoanele la care preexistă sau coexistă factori favorizanţi ai apariţiei sindromului hemoragipar.

Ca şi în cazul saliciloterapiei, administrarea de vitamină K este utilă deoarece scade în mod semnificativ acţiunea hipoprotrombinizantă a acidului acetilsalicilic ; valoarea sa profilactică şi terapeutică este, totuşi, limitată, avînd în vedere multitudinea de factori care participă la instalarea sindromului hemoragic.

Dacă, însă, nu există posibilitatea neutralizării acestui tip de accident terapeutic, în schimb, prin administrare de substanţe anticoagulante, capacitatea acidului acetilsalicilic de a produce tulburări hemoragice este mult crescută ; acest fapt contraindică utilizarea concomitentă a acestor două tipuri de substanţe medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile feriprive au fost constatate, uneori, ca accident terapeutic postacetilsalicilic, care, inițial, au pretat la confuzii de interpretare. Considerate inițial ca efect al acțiunii deprimante a substanței asupra măduvei eritroformatoare (ca și salicilatul de sodiu), ulterior, anemia de tip feripriv a fost interpretată ca expresie a pierderilor mici și repetate de sînge în timpul tratamentului de lungă durată cu acid acetilsalicilic. Acest punct de vedere este susținut de frecvența mare a hemoragiilor oculte (la aproximativ 1/3 dintre bolnavi) și de creșterea radioactivității materiilor fecale a bolnavilor cărora li se instituie această medicație și la care s-au marcat hematiile cu crom radioactiv.

În vederea evitării accidentelor hemoragice, este recomandabil ca la instituirea tratamentului cu acid acetilsalicilic, mai ales în cazurile care necesită administrare de lungă durată, să se facă o cercetare a factorilor care ar putea exercita acțiune de potențare a efectului hemoragipar al substanței. În acest sens, sînt suficiente efectuarea probei Rumpel-Leede, a unei hemograme complete (pentru evidențierea eventualei trombocitopenii și anemii preexistente), determinarea timpului de protrombină.

Periodic la 2—3 săptămîni, este util a se repeta aceste explorări, în vederea evitării apariției unor hemoragii importante, fie prin modificarea posologiei, fie prin administrarea de vitamina K (preferabil cea naturală). În cazul în care au apărut manifestările hemoragice (acestea putînd apărea încă în primele zile de tratament), dacă nu sînt de importanță mare încît să pună problema intervenției chirurgicale, atunci ele cedează la scurt timp de la suprimarea administrării substanței.

Manifestările alergice produse de tratamentul cu acid acetilsalicilic sînt întîlnite în practică cu frecvență mai mare decît după administrarea de salicilat de sodiu. Variate ca formă de manifestare și ca intensitate, accidentele alergice pot fi de gravitate extremă în cazurile de hipersensibilizare, care pot ajunge pînă la exitus (mai ales la copii). În general, însă, manifestările cele mai frecvent întîlnite sînt cele de mică intensitate, cele de gravitate extremă fiind excepționale.

Febra medicamentoasă poate apărea ca unică formă de manifestare a sensibilizării la acidul acetilsalicilic sau, însoțind alte manifestări alergice : erupțiile cutanate, accesele bronhiolospastice, edemele. Raritatea acestui accident terapeutic, în raport cu celelalte manifestări produse prin același mecanism, este foarte probabil în legătură cu acțiunea antipiretică a substanței. Febra medicamentoasă postacetilsalicilică ridică, uneori, probleme dificile de interpretare, deoarece ea reprezintă rezultanta celor două acțiuni ale substanței : ascensiunea termică prin procesul alergic (acțiune nedorită) și readucerea spre normal a temperaturii, prin acțiune asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării (acțiunea principală pentru care este folosită în terapeutică). Ascensiunea termică poate ajunge la 38—39° (cînd temperatura bolnavului înainte de instituirea tratamentului nu depășea 37—38°) sau poate crește pînă la 40°, în cazurile în care febra preexista administrării acidului acetilsalicilic. Dacă febra medicamentoasă apare după 7—10 zile de tratament, cînd ascensiunea termică din cadrul afecțiunii pentru care s-a recomandat tratamentul cu acid acetilsalicilic a diminuat sau dispărut, atunci este ușor de interpretat ca fiind corelată cu medicamentul.

Scanned with OKEN Scanner

Mai dificil este de a interpreta ca febră medicamentoasă persistența ascensiunii termice la bolnavii la care manifestările clinice și modificările biologice (V.S.H., hemograma, fibrinogenul sanguin, fracțiunile electroforetice plasmatice etc.) atestă diminuarea infecției reumatice. În aceste cazuri, se impune mult discernămînt, pentru a evita erorile regretabile, interpretînd drept febră medicamentoasă ascensiunea termică produsă de altă cauză decît cea a bolii de bază (infecții supraadăugate, abcese la locul de introducere parenterală a unor medicamente etc.).

De mare ajutor în stabilirea originii alergice a febrei sînt celelalte manifestări patologice care traduc o stare de hipersensibilizare a organismului și care evoluează concomitent (erupțiile cutanate, edemele angioneurotice, accesele de dispnee paroxistică etc.).

Erupțiile cutanate sînt relativ frecvente ca manifestare alergică produsă de acidul acetilsalicilic, însă, de cele mai multe ori, sînt lipsite de gravitate. Ele se caracterizează printr-un polimorfism clinic, de la simple erupții eritematoase, pruriginoase, erizipeloide, scarlatiniforme, pemfigoide, peteșiale pînă la cele descuamative și buloase, al căror prognostic este rezervat. Uneori, aspectul erupției este acneiform, situație care, ca și în cazul celorlalți derivați ai acidului salicilic, pretează la confuzie cu bromismul la bolnavii care au primit sedative bromate (calciu bromat, Bromosedin, Bromoval etc.).

Întrucît, în general, intensitatea erupțiilor cutanate nu este mare și au tendință spontană la regresiune, apariția acestor manifestări de sensibilizare nu impun renunțarea la această medicație. Dacă, după cîteva zile, erupția nu dispare, utilizarea substanțelor antihistaminice poate fi de un real folos, atît prin acțiunea antihistaminică, cît și prin cea sedativă centrală, care neutralizează pe cea stimulantă a sistemului nervos central, pe care o exercită acidul acetilsalicilic.

Dacă tratamentul antialergic susținut (substanțe antihistaminice, săruri de calciu, hiposulfit de sodiu etc.) se dovedește ineficient, atunci trebuie să se renunțe la acidul acetilsalicilic, deoarece poate produce, prin administrare în continuare, accidente terapeutice grave. În acest sens, înlocuirea cu salicilamidă apare ca atitudinea cea mai judicioasă ; salicilatul de sodiu, care — din punctul de vedere al acțiunii principale — s-ar preta cel mai bine la înlocuire, are, în general, aceeași capacitate sensibilizantă (există chiar cazuri de sensibilizare încrucișată) ca și acidul acetilsalicilic.

Edemele angioneurotice, ale buzelor, limbii, pleoapelor sînt întîlnite aproximativ cu aceeași frecvență ca și erupțiile cutanate ; deseori, însă, ele nu sînt interpretate în corelație cu medicația acetilsalicilică, fiind considerate ca manifestare clinică a bolii de bază, pentru care s-a instituit tratamentul respectiv. În general, lipsite de gravitate, edemele alergice nu ridică probleme deosebite de tratament, cu excepția localizării laringiene ; obstrucția laringiană și eventualul bronhiolospasm, pe care îl produce acidul acetilsalicilic (ca și salicilatul de sodiu, dealtfel) duce la insuficiență respiratorie acută, care constituie o urgență medicală. Administrarea de substanțe cu acțiune simpaticomimetică constituie atitudinea terapeutică cea mai eficace ; se face apel, în aceste cazuri, la adrenalină (1 mg subcutanat, repetat, la nevoie, la interval de 2—4 ore) sau la efedrină (50 mg subcutanat, intramuscular sau în aerosoli). Administrarea efedrinei sub formă de aerosoli este deosebit de avanta-

Scanned with OKEN Scanner

joasă, dar pentru aceasta necesită un aparat pentru formarea de aerosoli cu dimensiuni mici, care să permită ajungerea substanței active pînă la nivelul bronhiolelor.

Accesele de dispnee paroxistică pot apărea ca singurele manifestări de sensibilizare la acidul acetilsalicilic sau pot însoți celelalte manifestări alergice la medicament : edemele, erupțiile cutanate sau febra medicamentoasă. Accident terapeutic mai mult impresionant decît grav, dispneea apare în mod brusc la persoane indemne de tulburări morfofuncționale respiratorii ; este predominant inspiratorie, durează un timp relativ scurt, după care — la fel de brusc cum s-a instalat — dispare, respirația revenind la normal. La bolnavii cu manifestări bronhiolospastice (astm bronșic, manifestări astmatiforme la bronșiticii cronici), administrarea de acid acetilsalicilic poate precipita, întreține sau agrava accesele bronhiolospastice.

O dată declanșat accesul de astm bronșic, acesta cedează în general prompt la medicația bronhiolospasmolitică : izoprenalina în aerosoli și teofilina și derivații săi, intravenos sau în aerosoli.

Apariția acceselor de dispnee în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic impune prudență în administrarea ulterioară a substanței, iar după alți autori chiar renunțarea la această medicație, dată fiind gravitatea potențială a acestui tip de accident terapeutic.

Mecanismul de producere a manifestărilor alergice este incomplet elucidat. Este posibil ca acțiunea sensibilizantă a acidului acetilsalicilic să fie datorită acidului salicilic eliberat în organism prin hidroliză. În favoarea acestei ipoteze pledează faptul că și salicilatul de sodiu, care se transformă în organism în acid salicilic, are aproximativ aceeași capacitate sensibilizantă ca și acidul acetilsalicilic. În același sens pledează și lipsa efectelor de tip alergic în utilizarea salicilamidei, substanță strîns înrudită structural cu ceilalți salicilați, dar care, în organism, este hidrolizată numai în foarte mică măsură în acid salicilic, ea exercitîndu-și acțiunea prin molecula întreagă, ca atare.

În vederea evitării manifestărilor alergice grave, este de un real folos ca înainte de începerea tratamentului cu acid acetilsalicilic să ne informăm asupra eventualelor manifestări de sensibilizare pe care le-a prezentat bolnavul cu ocazia administrărilor anterioare de acid acetilsalicilic sau de salicilat de sodiu. Este recomandabil ca la persoanele sensibilizate la medicația salicilică să se contraindice orice preparat care conține un derivat salicilic (în afară de salicilamidă) ; în acest sens, se va atrage atenția asupra utilizării preparatelor antinevralgice, care, în majoritate, conțin acid acetilsalicilic și care pot declanșa manifestări alergice grave.

Testele cutanate de cercetare a hipersenbilibilizării la acidul acetilsalicilic sînt contraindicate, deoarece, prin ele însele, pot declanșa accidente de tip alergic ; de asemenea, încercările de desensibilizare specifică pot să aibă același rezultat, fapt pentru care nici acestea nu sînt folosite în practică. Se consideră că efectele desensibilizării specifice sînt foarte asemănătoare cu cele produse de administrarea acidului acetilsalicilic în doze mici (a 100—300 mg, doze care se folosesc curent în amestecurile antinevralgice).

În situațiile în care bolnavul respectiv prezintă manifestări de hipersensibilizare la acidul acetilsalicilic (ca și la salicilatul de sodiu, de altfel),

Scanned with OKEN Scanner

se poate recurge la salicilamidă, ale cărei acțiuni antireumatică și analgetică sînt foarte apropiate de ale celorlalți derivați salicilici.

Tulburările metabolismului acido-bazic sînt întîlnite la bolnavii cărora li s-a instituit tratament cu doze mari de acid acetilsalicilic ; acestea sînt foarte asemănătoare ca intensitate, formă de manifestare, modificări bioumorale și ca mecanism de producere cu cele induse de salicilatul de sodiu.

Inițial, prin acțiunea stimulantă asupra centrilor respiratori, acidul acetilsalicilic produce hiperventilație, care are ca urmare instalarea unei *alcaloze respiratorii*. În condițiile menținerii unei concentrații sanguine constant crescute de acid acetilsalicilic, alcaloza respiratorie este înlocuită cu *acidoză metabolică ;* această virare metabolică are ca urmare modificarea frecvenței și ritmului respirator, în sensul apariției tahipneei și a respirației periodice de tip Küssmaul.

Creșterea precoce a frecvenței respiratorii în raport cu instalarea modificărilor echilibrului acido-bazic sugerează un mecanism central nervos în producerea tulburărilor respiratorii ; perturbarea echilibrului acido-bazic apare secundară modificărilor respiratorii. Administrarea de acid acetilsalicilic, concomitent cu substanțe cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central, permite diminuarea — pînă chiar la neutralizare — a efectului hiperpneic al substanței.

Acest tip de efect secundar nedorit trebuie avut totdeauna în vedere în cazurile în care durata tratamentului cu acid acetilsalicilic se prelungește peste 7—10 zile, iar dozele folosite depășesc 5 g/zi ; această modalitate terapeutică este curent întîlnită în patologia reumatismală și trebuie menționată sensibilitatea mare a copiilor la această medicație, mai ales sub raportul modificărilor respiratorii și al tulburărilor echilibrului acido-bazic.

Pentru evitarea acestor tulburări este indicat ca în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic bolnavilor respectivi să li se administreze, concomitent, o substanță sedativă centrală. Se pot folosi, în acest sens, Fenobarbitalul, Ciclobarbitalul și Dormitalul, în doze de 100—200 mg/zi, în doză unică sau fracționată, substanțe care au, în plus, avantajul diminuării și a efectelor nedorite de ordin neuropsihic al acestei medicații.

Folosind curent această asociere : sedative centrale — acid acetilsalicilic, perturbările metabolismului acido-bazic apar tot mai rare și scad mult în intensitate ; această schemă terapeutică permite reducerea, pînă la neutralizare, chiar a tulburărilor neuropsihice care uneori pot fi destul de supărătoare și impun modificarea posologiei.

În cazul în care s-au produs tulburări respiratorii și consecutiv perturbări ale echilibrului acido-bazic, suprimarea tratamentului cu acid acetilsalicilic constituie primul gest terapeutic, urmat — în anumite situații — de administrarea de substanțe care favorizează eliminarea urinară a substanței și, în cazurile grave, chiar de medicație antiacidotică.

Tulburările funcționale renale apar în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic, mai ales în administrările de lungă durată. Ca și în cazul salicilatului de sodiu, acestea nu au decît în mod excepțional expresie clinică, în general tulburările renale fiind decelate numai la examenul biochimic al urinii. Astfel, sînt evidențiate *albuminurie, hematurie* și *cilindrurie*, care numai rareori sînt importante, în rest fiind de intensitate mică.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia în urina definitivă a unor proteine cu greutate moleculară de pînă la 100 000 atestă existenţa unui mecanism glomerular în *producerea albuminuriei* şi anume creşterea permeabilităţii glomerulare. Trecerea în lumenul tubular a unor cantităţi mai mari de proteine decît în mod normal, în condiţiile în care acidul acetilsalicilic îşi exercită acţiunea iritantă şi asupra celulelor tubulare, face ca aceste proteine să nu mai poată fi reabsorbite, ele apărînd în urină. Întrucît pierderile urinare de proteine nu depăşesc valori de 1—2 g‰ (în cazurile grave), deci maximum 2—3 g/24 de ore, considerînd diureza în jurul a 1,5 l, nu apar edeme şi nici nu este perturbată sinteza proteinelor şi nici echilibrul dintre fracţiunile electroforetice plasmatice.

Hematuria recunoaşte acelaşi mecanism iritativ glomerular în producerea sa, ca şi albuminuria ; întrucît, în general, hematiile eliminate în urină nu depăşesc valorile de 5 000 elemente/min. (la sedimentul cantitativ), nici această perturbare funcţională renală nu are traducere pe plan clinic şi nu este decelabilă macroscopic. Hematuria microscopică este mai rar întîlnită decît albuminuria, dar mai des decît cilindruria. Aceasta din urmă apare ca accident terapeutic indus de acidul acetilsalicilic numai extrem de rar, mai ales în tratamentele în cursul cărora s-au folosit doze mari (în general peste 6—8 g/zi).

Atestare a acţiunii toxice asupra segmentului tubular al nefronului, *cilindruria* se produce, fie prin afectarea directă tubulară, fie prin modificări vasculare renale reflexe. În general cu aspect hialin sau granulos, cilindruria, fără a avea semnificaţie patologică deosebită, impune cercetarea periodică a sumarului de urină şi modificarea posologiei sau chiar suprimarea tratamentului în cazurile cu afectare renală importantă.

Eliminarea acidului acetilsalicilic mai rapidă decît a salicilatului de sodiu (eliminarea completă realizîndu-se în 15—30 de ore de la administrare, în comparaţie cu 30—48 de ore pentru salicilat) explică şi intensitatea redusă a afectării renale de către acidul acetilsalicilic, în comparaţie cu salicilatul de sodiu.

Clorura de amoniu şi acidul paraaminobenzoic, prin capacitatea lor de a creşte concentraţiile plasmatice ale acidului acetilsalicilic de 1—2 ori şi de a întîrzia eliminarea urinară a substanţei, cresc toxicitatea renală a acestei substanţe. Mecanismul interferenţei renale între acidul paraaminobenzoic şi acidul acetilsalicilic este de tip competitiv secretor tubular renal (mecanism asemănător cu al salicilatului de sodiu).

Bicarbonatul de sodiu influenţează în sens invers eliminarea urinară a acidului acetilsalicilic, avînd — ca şi în cazul administrării de salicilat de sodiu — acţiune de creştere a eliminării urinare a substanţei ; astfel, scurtat la circa jumătate timpul de eliminare urinară a acidului salicilic după utilizarea unei cantităţi de bicarbonat de sodiu egală cu cea de acid acetilsalicilic. De altfel, bicarbonatul de sodiu constituie una dintre substanţele la care se face apel în cazul supradozării acidului acetilsalicilic sau în intoxicaţiile cu această substanţă, acţionînd ca depurator.

Ca efect secundar nedorit în cursul terapiei cu acid acetilsalicilic se poate considera, în funcţie de condiţiile fiziopatologice respective, *creşterea eliminării urinare a acidului uric*. Dacă scăderea uricemiei poate constitui un efect dorit al acestei medicaţii, în schimb eliminarea unor mari cantităţi de acid uric şi de uraţi poate fi cauză a precipitării acestora sub formă de microcristalurie sau

Scanned with OKEN Scanner

chiar de concreţiuni. În acest din urmă caz bolnavii se plîng de dureri lombare difuze sau tabloul clinic poate fi de colică renală.

Pentru a se evita precipitarea urinară a acidului uric şi uraţilor la bolnavii cu hiperuricemie, cărora li se administrează acid acetilsalicilic în cure prelungite, este recomandabil să se respecte o serie de indicaţii dietetice, care pot să creeze condiţii fizico-chimice urinare care să facă improprie precipitarea uraţilor. Astfel, la aceşti bolnavi cantitatea minimă de lichide trebuie să fie de 1,5—2 l/zi, iar regimul alimentar să fie hipolipidic, hipoproteic (fără nucleoproteine), hiperglucidic, hipervitaminic (în special vitaminele B1 şi A). Alcoolul trebuie interzis formal, avînd în vedere capacitatea sa de a favoriza precipitarea urinară a acidului uric. Cura de lămîie poate fi utilă în multe cazuri, deoarece menţine pH urinar la valori medii de 5,5—6,5, condiţii în care este împiedicată precipitarea acestor săruri. Bicarbonatul de sodiu şi citratul de sodiu, în doze de 3—5 g/zi, pot fi folosite în cazurile în care regimul igieno-dietetic nu este suficient pentru a preveni precipitarea acidului uric şi a sărurilor sale.

Manifestările neuropsihice constituie unele dintre importantele efecte secundare ale acidului acetilsalicilic, fiind întîlnite cu frevenţă relativă în forma lor uşoară şi rar în forma lor manifestă, gravă ; în cele mai multe din cazuri, însă, acestea trec neobservate sau necorelate cu medicaţia respectivă.

De la simpla stare de *euforie* — care nu reprezintă un efect nedorit —, pînă la *agitaţia psihomotorie,* se pot întîlni manifestări de hiperexcitabilitate nervoasă de intensităţi diferite.

Starea de bună dispoziţie pe care o produce acidul acetilsalicilic, cînd este administrat în doze mici (0,25—1 g), face ca multe persoane să ia preparate ca atare sau preparate complexe antinevralgice, care conţin şi acid acetilsalicilic, fără o justificare bine definită. Totuşi, transformarea într-un obicei de a lua preparate pe bază de acid acetilsalicilic pentru crearea unei stări de euforie este dăunătoare, dată fiind posibilitatea apariţiei unor efecte secundare mult mai neplăcute decît neadministrarea acestei substanţe. Cînd se folosesc doze mari, starea de euforie se transformă în hiperexcitabilitate, ceea ce îngreuiază, în unele situaţii, conducerea corectă a tratamentului. Bolnavii *devin logoreici,* cu *incoordonarea vorbirii,* au *cefalee* (în ciuda acţiunii analgetice a acidului acetilsalicilic), *stare de anxietate şi tremurături ;* uneori, bolnavii care urmează tratament antireumatic (respectiv cei care folosesc doze mari) au unele manifestări pe care nu le aveau pînă atunci, ca, de exemplu, nerespectarea indicaţiilor terapeutice, lipsă de respect faţă de cei din anturaj etc.

Manifestările neuropsihice pe care le produce acidul acetilsalicilic recunosc un mecanism de producere comun celui al manifestărilor produse de salicilatul de sodiu, şi anume : acţiunea excitantă pe care substanţa o exercită asupra sistemului nervos central, fiind interesate în special cortexul şi centrii subcorticali.

Intensitatea mai mică a manifestărilor neuropsihice induse de acidul acetilsalicilic, în comparaţie cu salicilatul de sodiu, se datoreşte faptului că numai o parte din substanţa activă este transformată în acid salicilic, respectiv salicilat de sodiu, o parte — care rămîne nehidrolizată — avînd foarte slabă acţiune excitantă centrală. De altfel aşa se explică şi faptul că acidul acetilsalicilic nu produce, nici la doze foarte mari, manifestări de tipul beţiei sali-

Scanned with OKEN Scanner

cilice sau tulburări de tip maniacal, cum se întîlnesc după utilizarea de salicilat de sodiu în doze mari.

Întrucît, în general, tratamentele acetilsalicilice cu doze mari se efectuează de regulă în spital, în condiţiile urmăririi permanente a bolnavului, este posibil ca frecvenţa mai mică a manifestărilor neuropsihice în condiţiile spitalizării să fie datorită faptului că aceşti bolnavi primesc şi o medicaţie sedativă nervoasă (în general derivaţi barbiturici, derivaţi de fenotiazină sau diazepam), care contracarează, în mare parte, acţiunea excitantă centrală a acidului acetilsalicilic.

Acţiunea excitantă asupra sistemului nervos central pe care o exercită acidul acetilsalicilic este responsabilă, atît de acţiunea principală a substanţei — acţiunea antipiretică, efect al stimulării hipotalamusului —, cît şi de manifestările neuropsihice nedorite — hiperexcitabilitatea, stimularea corpilor striaţi şi, în parte, a nucleilor talamici.

Tulburările senzoriale auditive şi vizuale, sînt întîlnite în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic cu frecvenţă mult mai mare decît tulburările de ordin neuropsihic ; deseori, însă, acestea sînt interpretate în legătură cu afecţiunea pentru care s-a instituit tratamentul acetilsalicilic şi nu cu medicaţia respectivă. Într-adevăr, afecţiunile intercurente respiratorii, bacteriene sau virotice, evoluează cu *ţiuituri în urechi* şi *scăderea acuităţii auditive*, care pot fi accentuate, de acidul acetilsalicilic ; în tratamentele de lungă durată se poate instala *surditate*, în special pentru tonurile înalte. Dacă la acestea se mai adaugă şi tulburări vizuale (*reducerea cîmpului vizual, scăderea acuităţii pentru vederea colorată* şi *diplopie*), atunci este mai uşor de interpretat apariţia tulburărilor senzoriale, în corelaţie cu medicaţia acetilsalicilică.

În privinţa mecanismului de producere a tulburărilor senzoriale, cercetările efectuate în această problemă au demonstrat că acestea se datoresc modificărilor vasomotorii retiniene, cohleare şi timpanice pe care le produce acidul salicilic, eliberat de acidul acetilsalicilic. Hidroliza numai parţială a substanţei explică intensitatea mai mică a acestor tulburări după tratamentul cu acid acetilsalicilic, în comparaţie cu salicilatul de sodiu, care, în totalitate, se transformă, în organism, în acid salicilic.

Tulburările senzoriale sînt totdeauna reversibile, ele dispărînd la scurt timp după întreruperea tratamentului ; scăderea acuităţii vizuale şi surditatea, care traduc existenţa unor modificări vasculare de tip congestie şi hemoragie, diminuează şi dispar după un interval de 1—2 săptămîni de la suprimarea administrării acidului acetilsalicilic.

Tulburările metabolice sînt, în general, mai puţin importante decît cele produse de către salicilatul de sodiu, deoarece acţiunile metabolice ale substanţei se datoresc, atît moleculei de acid acetilsalicilic, cît şi salicilatului care se formează în organism. Dintre acestea, tulburările metabolismului glucidic şi ale metabolismului bazal ocupă locul principal.

Tulburările metabolismului glucidic sînt foarte asemănătoare cu cele produse de salicilatul de sodiu.

La persoanele normale substanţa produce *hiperglicemie* prin stimularea glicogenolizei hepatice, pe de o parte, şi prin împiedicarea utilizării tisulare a glucozei pe de altă parte. Ca urmare apare *glicozurie*, efect al hiperglicemiei

Scanned with OKEN Scanner

şi al permeabilităţii crescute a membranei glomerulare pentru glucoză, fără posibilitatea retroresorbţiei sale tubulare.

La diabetici, acidul acetilsalicilic are acţiune de *scădere a nivelului glicemiei* şi de *reducere însemnată a glicozuriei*. Mecanismul acţiunii hipoglicemiante este complex şi încă insuficient explicat ; s-au incriminat antagonismul salicilat (eliberat prin hidroliza moleculei de acid acetilsalicilic) — cortizon, depunerea crescută de glicogen muscular, inhibarea gluconeogenezei etc.

Căutîndu-se să se valorifice acţiunea hipoglicemiantă a acidului acetilsalicilic, s-a preconizat utilizarea acestei substanţe în tratamentul diabetului zaharat ; unele rezultate bune obţinute cu această medicaţie în anumite forme clinice şi stadii evolutive ale diabetului nu justifică însă menţinerea acestei substanţe în arsenalul antidiabetic modern, care cuprinde, pe lîngă insulină substanţe de sinteză, de tipul derivaţilor sulfanilureici şi biguanidinici, a căror eficacitate terapeutică este certă, mult superioară acidului acetilsalicilic.

Metabolismul bazal este crescut sub influenţa tratamentului acetilsalicilic cu pînă la 25—40% faţă de valorile iniţiale. Această acţiune apare ca efect secundar nedorit, cu atît mai mult cu cît afecţiunea pentru care se recomandă medicaţia evoluează cu ascensiune termică şi creştere importantă a metabolismului ; administrarea acidului acetilsalicilic are ca urmare o creştere în plus a metabolismului bazal, care este nu numai nedorită dar, în unele cazuri, şi dăunătoare. Dacă la aceasta se mai adaugă şi creşterea volumului plasmatic circulant, la bolnavii hipertensivi şi la cei cu afecţiuni cardiovasculare aflaţi la limita între compensare şi decompensare, sînt create condiţiile favorizante ale instalării insuficienţei cardiace ; aceasta se poate manifesta, fie prin semne de decompensare a cordului stîng fie a celui drept, sau în cazurile grave prin interesare cardiacă globală. Este posibil ca această modalitate evolutivă clinică să stea la baza părerii greşite pe care o au unii bolnavi că acidul acetilsalicilic are acţiune dăunătoare asupra cordului. Privită numai prin această prismă, acţiunea cardiovasculară a acidului acetilsalicilic apare ca efect secundar nedorit, deci ca accident terapeutic, deoarece în afecţiunile reumatismale, în special în tratamentul reumatismului poliarticular acut, această acţiune este cea principală, de altfel cea pentru care această substanţă ocupă un loc important încă în cadrul medicaţiei antireumatice.

Acţiunea de creştere a metabolismului bazal, pe care o exercită acidul acetilsalicilic, poate fi diminuată pînă la neutralizare, prin administrarea concomitentă a unei substanţe sedative centrale. Dintre acestea, cea mai avantajoasă apare clorpromazina (Clordelazin, Largactil), care, pe lîngă acţiunea sedativă a sistemului nervos central, are avantajul acţiunii antitermice, utilă la mare parte dintre bolnavi (urcarea temperaturii corpului cu un grad duce la creşterea metabolismului de bază cu 12,5% peste valorile iniţiale). Pot fi folosite, de asemenea, substanţele barbiturice (Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital) în doze de 100—200 mg/zi. Asocierea sedativelor nervoase, pe lîngă acţiunea de neutralizare a creşterii metabolismului bazal pe care o produce acidul acetilsalicilic, are şi avantajul că reduce incidenţa tulburărilor neuropsihice pe care le induce substanţa în administrare îndelungată.

Metabolismul proteic este influenţat în mod nesemnificativ de către tratamentul acetilsalicilic. Mult mai redusă decît salicilatul de sodiu, acţiunea hipoanabolică proteică, secundară terapiei cu acid acetilsalicilic, nu necesită

Scanned with OKEN Scanner

măsuri igienodietetice sau medicamentoase speciale. În măsura în care bolnavul respectiv este febril sau la copii în perioada de creştere se recomandă regim hipercaloric, hiperproteic, ca măsură generală de prevedere şi nu ca una legată special de această medicaţie.

Transpiraţia constituie unul dintre efectele mai mult neplăcute decît grave ale tratamentului cu acid acetilsalicilic. Ea apare încă de la primele administrări şi se accentuează pe măsură ce se prelungeşte durata tratamentului.

Transpiraţia, pe de o parte, şi vasodilataţia cutanată, pe de alta, constituie principalii factori care contribuie la creşterea termolizei. Aceasta, împreună cu acţiunea centrală asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării, sînt cele două mecanisme principale prin care acidul acetilsalicilic îşi exercită acţiunea antipiretică.

Creşterea cantităţii de apă eliminată prin traspiraţie poate să fie nu numai neplăcută dar şi dăunătoare, deoarece, pe lîngă pierderile de apă (şi acestea destul de importante), pe această cale se pierd şi electroliţi, care, în anumite condiţii şi pe un anumit teren metabolic, pot duce la instalarea unor diselectrolitemii.

Încercările biochimice şi farmacologice de a diminua sau suprima hipersudoraţia postacetilsalicilică rămînînd fără rezultat, este recomandabil a se respecta condiţiile de igienă (schimbarea lenjeriei, evitarea curentului etc.), în vederea evitării eventualelor complicaţii infecţioase intercurente.

INTOXICAŢIA CU ACID ACETILSALICILIC

Este rar întîlnită în practică, deoarece la dozele folosite în terapeutică (1—8 g/zi) substanţa este bine tolerată. Cu toate că toleranţa generală şi digestivă este mai bună decît a salicilatului de sodiu, trebuie menţionat faptul că la acidul acetilsalicilic s-au citat cazuri mortale după primele administrări, chiar cînd s-au folosit doze mici (0,5—1 g). În general, însă, intoxicaţia medicamentoasă se produce, în condiţiile respectării posologiei moderate, în cazurile în care se acumulează substanţa în urma deficitului eliminării sale urinare.

Tabloul clinic al intoxicaţiei este dominat de tulburările hidroelectrolitice şi ale metabolismului acido-bazic, de manifestările hemoragice şi cele neuropsihice ; celelalte tulburări, digestive şi cutanate, din cadrul complexului simptomatologic al intoxicaţiei salicilice, sînt de intensitate mai mică.

Tulburările hidroelectrolitice şi acido-bazice sînt manifestate prin transpiraţii abundente, hiperventilaţie pulmonară, respiraţie periodică, manifestări de tetanie ; dacă nu se realizează eliminarea substanţei din organism, atunci apar modificări ale concentraţiei plasmatice a gazelor şi ale pH sanguin, cu implicaţii severe pentru economia generală a organismului.

Trebuie menţionată susceptibilitatea mare a copiilor faţă de modificările echilibrului acido-bazic, al căror răsunet general este mult mai mare decît la adult.

Manifestările hemoragice sînt preezente în aproape toate cazurile de intoxicaţie cu acid acetilsalicilic, putînd prezenta diferite forme de manifestare : gingivoragii, epistaxis, hemoragii genitale sau purpură. Intensitatea şi gravitatea sindromului hemoragipar în cadrul intoxicaţiei acetilsalicilice este în funcţie de gradul în care sînt afectaţi factorii trombocitari, vasculari şi plas-

Scanned with OKEN Scanner

matici care participă în procesul de coagulare ; de cele mai multe ori, însă, aceştia sînt interesaţi în complexitatea lor, unul sau altul dintre aceşti factori predominînd şi imprimînd anumite caracteristici manifestărilor hemoragice. De exemplu, alterarea factorilor trombocitari sau a permeabilităţii vasculare face să predomine elementele purpurice, pe cînd interesarea factorilor plasmatici ai coagulării propriu-zise face ca hemoragiile să prezinte forma echimotică sau cu localizare la nivelul mucoaselor.

Tulburările neuropsihice sînt dominate de tulburările vizuale şi auditive, pe de o parte, şi de excitaţia psihomotorie pe de alta ; astfel, ca şi în cazul intoxicaţiei cu salicilat de sodiu, bolnavii, în formele grave, au o stare de agitaţie psihomotorie caracterizată prin tremurături, vorbire necoordonată, halucinaţii şi chiar convulsii. În formele de gravitate extremă, stimularea centrală este înlocuită prin deprimare central-nervoasă, cu stare de stupoare şi comă ; în faza finală, care urmează prăbuşirii activităţii cardiovasculare şi respiratorii, se instalează colapsul cardiovascular şi insuficienţa respiratorie, care constituie cauza morţii.

Tulburările digestive sînt inconstante şi necaracteristice ; ele reprezintă exagerarea acţiunii iritante digestive şi a stimulării centrului vomei de către acidul acetilsalicilic. Pe lîngă durerile abdominale difuze, avînd maximum de intensitate în etajul superior, bolnavii prezintă vărsături şi diaree.

Manifestările cutanate sînt inconstante şi, de cele mai multe ori, lipsesc. Se caracterizează prin erupţii eritematoase, scarlatiniforme, pustuloase, eczematiforme, uneori însoţite de elemente purpurice sau chiar de hemoragii ale mucoaselor.

Tratamentul intoxicaţiei cu acid acetilsalicic este asemănător cu cel al intoxicaţiei cu salicilat, cu unele particularităţi :

a) Administrarea de lichide pe cale orală sau parenterală este utilă, în vederea substituirii apei pierdute prin transpiraţie, pe cale respiratorie, prin diaree, vărsături, poliurie. Se impune însă mult discernămînt în stabilirea cantităţilor de apă necesară şi a eventualilor electroliţi care trebuie administraţi cu această ocazie.

b) Corectarea perturbării echilibrului acido-bazic trebuie efectuată, de asemenea, cu multă atenţie, în funcţie de tipul perturbării metabolice principale (alcaloză respiratorie sau acidoză metabolică). Pentru înlocuirea cationilor ficşi blocaţi de cetoacizi sau a celor pierduţi prin urină, este necesară administrarea de urgenţă a soluţiilor de bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu sau acetat de sodiu. Mai mult decît în intoxicaţia cu salicilat de sodiu, este necesară, în acest caz, administrarea de THAM, substanţă cu funcţie de tampon, care are avantajul, faţă de substanţele precedente, că nu aduce sodiu în organism, se elimină rapid şi are toxicitate mică. Pentru conducerea corectă a tratamentului, este necesară stabilirea, cu precizie, a catităţii de substanţă necesară tamponării excesului de acid ; în lipsa posibilităţii de cercetare a concentraţiei plasmatice a gazelor, a radicalilor acizi şi a pH sanguin, se va administra THAM în doze care să nu depăşească 12 mg/kilocorp/oră sau 500 mg/kilocorp pentru o administrare. În stabilirea dozelor se va ţine seamă de faptul că substanţa se prezintă sub formă de sare clorhidrică, în concentraţie de 36 g la litru. Depăşirea dozelor necesare poate fi sursă de reacţii toxice,

Scanned with OKEN Scanner

dintre care mai importante sînt vărsăturile, hipotensiunea, deprimarea respirației și hipoglicemia, uneori severă, dar trecătoare.

Avantajul THAM față de celelalte substanțe folosite pentru cercetarea echilibrului acido-bazic constă, pe de o parte, în favorizarea eliminării urinare a acidului acetilsalicilic prin acțiunea alcalinizantă, iar pe de alta în acțiunea diuretică pe care o exercită.

*

Cunoașterea efectelor secundare nedorite pe care le poate produce acidul acetilsalicilic este necesară, întrucît substanța are o largă utilizare terapeutică, iar valorificarea deplină a acțiunii sale analgetice și antireumatice este posibilă numai în condițiile neutralizării sau diminuării la minimum a inconvenientelor de ordin digestiv, neuropsihic și metabolic.

ACIDUL GENTIZINIC

Cercetările efectuate în vederea obținerii unor substanțe cu acțiune analgetică, antipiretică și antireumatică superioară sau cel puțin egală cu a derivaților acidului salicilic, dar cu efecte secundare de intensitate mai mică și cu toleranță mai bună, nu au fost urmate de rezultatele scontate. Diferitele substituiri chimice în structura de bază a acidului salicilic au dus la realizarea unor derivați care, fie că aveau acțiune de mică intensitate, fie că erau grevați de o toleranță digestivă foarte mică.

Constatarea existenței în sînge, pe toată durata acțiunii salicilatului de sodiu, a unor metaboliți ai acestuia a sugerat, pe de o parte, ideea că acțiunea salicilaților se datorește anumitor metaboliți, iar pe de alta ideea folosirii directe a acestora în tratamentul afecțiunilor reumatismale. Primul dintre acești metaboliți ai derivaților salicilici folosiți în terapeutică a fost acidul gentizinic, care, din punct de vedere chimic, este acid dihidroxibenzonic (acidul salicilic fiind acid hidroxibenzoic, derivat hidroxilat al acidului salicilic).

Cercetările experimentale, *in vivo* și *in vitro*, ca și cele clinice, au evidențiat o acțiune analgetică, antiinflamatoare și antireumatică apropiată de a salicilatului de sodiu ; în schimb, acțiunea antipiretică este mult mai slabă decît a tuturor derivaților antipiretici folosiți curent în terapeutică (salicilați, amidopirină, fenilbutazonă etc.).

Explicația acțiunii antireumatice a acidului gentizinic și, respectiv, a salicilaților — exclusiv prin capacitatea inhibitoare asupra hialuronidazei — este insuficientă, deoarece acest mecanism nu poate explica singur eficacitatea terapeutică a acestor substanțe. Acidul gentizinic a fost considerat ca un puternic agent antiinflamator, datorită acțiunii inhibitoare asupra hialuronidazei. Efectul antiinflamator pe care substanța îl exercită în formele de reumatism cu tumefacții și exudat inflamator, de intensitate asemănătoare cu salicilații, pledează în favoarea punctului de vedere care consideră că acțiunea derivaților salicilici se exercită prin intermediul metaboliților, dintre care cel mai important este acidul gentizinic. În schimb, dozele necesare pentru diminuarea sau suprimarea procesului reumatismal, aproximativ egale pentru acidul genti-

Scanned with OKEN Scanner

zinic şi pentru salicilatul de sodiu, pledează împotriva ipotezei acestui mecanism de acţiune a derivaţilor acidului salicilic.

Într-adevăr, rezultate bune se obţin în cazul folosirii dozelor de 10—20 g/zi, doze care, dacă nu sînt mai mari decît cele terapeutice de salicilat de sodiu, sînt cel puţin egale cu acestea ; de aceea este greu de admis ca unic mecanism al acţiunii antireumatice a salicilatului transformarea sa, în organism, în acid gentizinic.

Este posibil ca acţiunea antireumatică, analgetică şi antiinflamatoare a acidului gentizinic să fie datorită asemănării structurale cu acidul salicilic, ambele substanţe suferind în organism, pe lîngă unele transformări metabolice particulare, şi unele comune, care să le confere acelaşi tip de acţiune farmacoterapeutică. Particularităţile metabolice şi structurale ale acestor substanţe le imprimă acestora anumite caracteristici, care, fie că nuanţează acţiunea principală, fie că le conferă anumite caracteristici toxicologice. Privită prin această prismă, acţiunea antipiretică mai redusă, ca şi toleranţa digestivă mai bună a acidului gentizinic, în comparaţie cu acidul salicilic şi ceilalţi derivaţi ai săi, poate să fie datorită radicalului oxidrilic pe care îl are în plus la carbonul 5.

Cu toate că utilizarea terapeutică a acidului gentizinic este restrînsă, nepermiţînd concluzii cu valoare de generalizare în privinţa efectelor secundare nedorite, substanţa se dovedeşte a avea o toxicitate mai redusă decît a acidului acetilsalicilic şi a salicilatului de sodiu, fiind destul de bine tolerată, chiar la doze foarte mari (18—22 g/zi, administrate timp de 2—3 săptămîni). Tulburările digestive şi manifestările hemoragice sînt de intensitate mică, iar celelalte accidente, terapeutice de ordin neuropsihic, metabolic alergic şi renal sînt întîlnite numai în mod excepţional.

Manifestările digestive sînt întîlnite cu frevenţă foarte mică şi cu intensitate incomparabil mai mică decît cele întîlnite în timpul tratamentului cu ceilalţi derivaţi salicilici.

Greţurile, vărsăturile şi durerile epigastrice au fost semnalate la unii dintre bolnavii care urmau tratament antireumatic cu acid gentizinic, în doze care depăşeau 10—15 g/zi. Acestea apăreau la scurt interval după ingerarea substanţei şi dispăreau în 1—2 ore.

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este aproape exclusiv iritativ, componenţa central-nervoasă fiind (spre deosebire de ceilalţi derivaţi salicilici), minimă. Acţiunea iritantă pe care o exercită acidul gentizinic asupra mucoasei gastroduodenale este de intensitate şi durată mică, din cauza celui de-al doilea oxidril din molecula acidului salicilic, care îi conferă, în plus, şi capacitatea rapidă de resorbţie gastroduodenală. Datorită resorbţiei substanţei în timp scurt, concentraţiile sanguine maxime se realizează în decurs de 1—2 ore de la administrare şi se menţin la acest nivel timp de 3—5 ore, fapt care impune administrarea dozei zilnice în prize fracţionate la 3—4—6 ore, atît ziua, cît şi noaptea. Diferitele artificii efectuate în vederea reducerii iritaţiei digestive au dat unele rezultate mulţumitoare. În acest sens, administrarea acidului gentizinic în suspensie într-un lichid vehiculant a crescut simţitor toleranţa sa digestivă ; pentru aceasta, se foloseşte mucilagiul de gumă arabică sau julepul gumos. Incorporarea substanţei active în metilcelu-

Scanned with OKEN Scanner

loză realizează, pe de o parte, reducerea iritației digestive prin încetinirea absorbției sale, eliberînd treptat acidul gentizinic, iar pe de alta permite menținerea unor concentrații constant crescute, pe un interval mai mare de timp.

Manifestările hemoragice sînt întîlnite rareori la bolnavii cu diferite forme de reumatism, tratați cu acid gentizinic. Ele se caracterizează prin hemoragii gingivale, epistaxis și uneori menometroragii ; nu s-au descris manifestări hemoragice de tip purpuric sau echimotic.

În producerea sindromului hemoragipar indus de acidul gentizinic intervin, pe lîngă scăderea concentrației de protrombină, hipovitaminoza K și reducerea activității tromboplastinice a serului, caracteristice tuturor derivaților acidului salicilic, precum și alterarea permeabilității capilare și a factorilor trombocitari, produsă de procesul reumatismal.

Dată fiind însă afectarea discretă a factorilor care participă în procesul de coagulare, suprimarea administrării de acid gentizinic este urmată, la scurt timp (1—2 zile), de dispariția sindromului hemoragipar ; aceasta în legătură cu eliminarea rapidă a substanței, de circa 2 ori mai rapidă decît a salicilatului de sodiu.

Tulburări neuropsihice nu au fost observate după tratamentul cu acid gentizinic ; dintre toate manifestările neuropsihice care apar în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic sau cu salicilat de sodiu, se menționează numai starea de euforie, care contribuie la ameliorarea stării bolnavului, și, în acest caz, nu constituie un efect nedorit. Nu s-au întîlnit, nici chiar în cursul administrărilor de lungă durată de acid gentizinic, tulburări auditive sau vizuale și nici stare de agitație psihomotorie.

Tulburări metabolice nu se produc în timpul tratamentelor cu acid gentizinic. Administrarea dozelor mari nu perturbă echilibrul hidroelectrolitic și nici pe cel acido-bazic. Metabolismul glucidic nu este influențat la dozele terapeutice, nici la persoanele normale, nici la cele diabetice.

Tulburări renale nu au fost constatate, cercetările efectuate în acest sens evidențiind lipsa de toxicitate renală a acestei medicații. Cu toate că din cantitatea de acid gentizinic, administrată, în urină, se regăsește mai mult de 2/3 sub formă conjugată cu acidul glicuronic, acidul sulfuric sau ca atare, substanța nu are acțiune iritantă-toxică asupra membranei glomerulare sau tubulare ; în explicarea lipsei nefrotoxicității intervine și eliminarea renală rapidă a acidului gentizinic.

În unele situații, eliminarea rapidă constituie un dezavantaj terapeutic, deoarece proporțional cu eliminarea scade și concentrația sanguină, deci eficiența terapeutică a substanței. Ca atare, trebuie administrată la intervale care, la modul absolut ideal, ar fi de 2—3 ore, ceea ce este foarte greu de realizat în practică. În terapeutică, ritmul cel mai convenabil de administrare a substanțelor cu eliminare rapidă este, în general, de 6 ore și, în unele cazuri, chiar de 4 ore. Întrucît, practic, este greu de administrat în mod constant, ziua și noaptea, la intervale de 3—4 ore un anumit medicament, în cazul acidului gentizinic s-a căutat să se rărească ritmul prin întîrzierea eliminării substanței. Astfel, probenecidul, în doze de 0,5—1 g/zi, modifică, într-o măsură importantă, eliminarea urinară a acidului gentizinic (ca și a penicilinei și a acidului paraaminosalicilic, de altfel), prin inhibarea excreției tubulare renale.

Scanned with OKEN Scanner

Inglobarea substanței active într-o masă de metilceluloză, pe lîngă întîrzierea absorbției gastrointestinale, are acțiune de întîrziere a eliminării urinare a acidului gentizinic.

Manifestări alergice nu s-au citat în literatură, ca urmare a tratamentului cu această medicație. Din acest punct de vedere acidul gentizinic se aseamănă cu salicilamida, ceilalți derivați ai acidului salicilic fiind caracterizați printr-o mare capacitate de sensibilizare.

Costul ridicat și eficacitatea terapeutică mai redusă în comparație cu a celorlalți derivați ai acidului salicilic constituie factorii care explică utilizarea terapeutică redusă a acidului gentizinic. Toleranța mult mai bună, atît cea digestivă, cît și cea generală, ca și lipsa manifestărilor de sensibilizare, recomandă această substanță în terapia complexă a bolii reumatismale la bolnavii cu intoleranță sau sensibilizați la ceilalți derivați ai acidului salicilic.

REZORCILATUL DE SODIU

Sarea sodică a acidului rezorcilic (izomer al acidului gentizinic) a fost introdusă în terapeutica bolii reumatismale în urmă cu 20 de ani, plecîndu-se de la aceleași considerente de ordin teoretic ca și pentru acidul gentizinic. Folosit inițial în medicina experimentală, o dată cu constatarea unei acțiuni antiinflamatoare de intensitate asemănătoare cu a cortizonului, substanța a fost ulterior folosită în clinică, unde a dat unor autori rezultate mulțumitoare. Datele din literatură sînt unanime în aprecierea că rezorcilatul de sodiu influențează evident manifestările inflamatoare ale bolii reumatismale (tumefacțiile articulare, exsudatul inflamator, durerile) și foarte puțin modificările bioumorale ale bolii.

Dozele terapeutice de 0,5—1,5 g/zi definesc substanța ca avînd o activitate de 10 ori mai mare decît salicilatul de sodiu ; în schimb, toxicitatea este proporțional mai crescută decît activitatea farmacoterapeutică.

Efectele secundare nedorite ale substanței sînt dominate de prezența tulburărilor de ordin neuropsihic asociate unor manifestări de tip vagolitic și endocrin.

Manifestările neuropsihice sînt întîlniite aproape constant la toți bolnavii care urmează acest tratament. În primele zile se constată o stare de bună dispoziție, după care se instalează o *stare de agitație psihomotorie, instabilitate emotivă, logoree, insomnie, vorbire incoordonată.* Acestea reprezintă efectele stimulării central-nervoase pe care o produce acidul rezorcilic, în special asupra formațiunilor corticale (acțiune comună tuturor derivaților acidului salicilic, cu excepția salicilamidei). Administrarea de substanțe cu acțiune sedativă asupra sistemului nervos central (barbiturice : Fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital ; tranchilizante : clorpromazină, meprobamat, diazepam etc.) este capabilă să contracareze efectul excitant central al acidului rezorcilic.

Tulburările vegetative sînt prezente la majoritatea bolnavilor, ele constînd în *senzația de uscăciune a gurii, întîrzierea tranzitului intestinal, midriază, bradicardie,* iar în cazul tratamentelor cu doze mari se poate produce *retenție de urină.* Toate aceste manifestări, care se caracterizează printr-un polimor-

Scanned with OKEN Scanner

fism accenuat, au acelaşi mecanism de producere, şi anume : suprimarea controlului parasimpatic asupra activităţii funcţionale a diferitelor organe şi aparate.

Acţiunea inhibitoare asupra secreţiilor digestive se traduce prin *diminuarea secreţiei salivare*, responsabilă de senzaţia de uscăciune a gurii, şi asupra secreţiei gastrointestinale, care, împreună cu suprimarea controlului peristaltismului intestinal, poate produce întîrzierea tranzitului intestinal.

Midriaza, cînd este moderată, nu jenează prea mult, însă dacă este marcată, ea poate incomoda desfăşurarea activităţii profesionale, mersul, cititul. Ea se produce ca urmare a suprimării controlului tonic şi reflex motor parasimpatic, a cărei consecinţă este paralizia musculaturii netede circulare a irisului.

Bradicardia este rareori semnificativă, neînsoţindu-se de modificări ale debitului cardiac sau ale presiunii arteriale, deoarece mecanismele compensatorii cardiovasculare sînt eficiente. Scăderea frecvenţei cardiace se produce foarte probabil prin mecanism nervos central : stimularea nucleilor bulbari ai vagului.

Retenţia de urină, întîlnită mai ales la persoanele cu adenom de prostată, se datoreşte, atît obstacolului vezicouretral, pe care îl realizează adenomul periuretral, cît şi scăderii tonusului vezical, ca urmare a suprimării controlului tonic şi contractil exercitat de sistemul vegetativ parasimpatic.

Manifestările endocrine pot apărea după tratamente îndelungate şi cu doze mari de rezorcilat de sodiu. Ele interesează în mod exclusiv activitatea glandelor corticosuprarenale şi sînt datorite hipercortizolismului endogen ; producerea acestui tip de efect secundar ridică problema mecanismului corticosuprarenal în explicarea acţiunii antiinflamatoare şi antireumatice a acidului rezorcilic (ca şi a tuturor celorlalţi derivaţi ai acidului salicilic). Într-adevăr, după administrarea rezorcilatului de sodiu în tratamentul diferitelor forme de reumatism, poate apărea un *sindrom Cushing*, caracterizat prin : obezitate, edeme, creşterea presiunii arteriale, tulburări menstruale, acnee, vergeturi, stare de slăbiciune, tulburări psihice. După întreruperea tratamentului, tabloul clinic se estompează şi dispare la scurt timp.

*

Introducerea în terapeutică a celor doi congeneri ai acidului salicilic — acidul gentizinic şi sarea sodică a acidului rezorcilic — nu a justificat speranţele pe care le-a trezit acest tip de medicaţie. Ipoteza conform căreia acţiunea antireumatică a acidului salicilic şi derivaţilor săi se datoreşte formării unui inel chelat sau metaboliţilor săi — acidul gentizinic şi rezorcilic — nu s-a verificat în practică. Totuşi, continuarea cercetărilor în vederea realizării pe cale de sinteză a unor congeneri ai acidului salicilic cu acţiune antireumatică, antipiretică şi analgetică superioară şi care să nu fie grevaţi de efectele secundare nedorite ale saliciloterapiei este justificată de necesităţile practice ; în plus, pot fi aduse, pe această cale, date noi asupra mecanismului intim al acţiunii substanţelor antireumatice, contribuind, astfel, la o mai bună individualizare a tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

ACIDUL SALICILIC

Cap de serie al unei importante clase de medicamente, acidul salicilic nu poate fi folosit în vederea valorificării acţiunii sale analgetice-antipiretice-antireumatice, din cauza efectelor secundare nedorite care îl fac impropriu utilizării sale pe cale orală. Acţiunea iritantă locală, deosebit de puternică, pe care o exercită acidul salicilic contraindică administrarea sa pe cale internă, fiind recomandat numai pe cale externă, pentru acţiunea sa cheratolitică în dermatologie.

Dacă nu poate fi folosit ca substanţă antireumatismală, în ciuda faptului că majoritatea derivaţilor salicilici îşi exercită acţiunea prin intermediul acidului salicilic pe care îl eliberează, în schimb, este folosit pentru conservarea alimentelor şi băuturilor, acidul salicilic avînd acţiune antibacteriană. Cu toate că are o redusă capacitate de inhibare a multiplicării şi dezvoltării germenilor microbieni, aceasta este însă suficientă pentru a permite menţinerea sterilităţii alimentelor şi a băuturilor conservate.

Administrat *per os* în doze corespunzătoare acţiunii antireumatice, acidul salicilic are acţiune iritantă-toxică asupra mucoasei gastro-intestinale, putînd produce ulceraţii ale mucoasei digestive, perforaţii şi hemoragii importante. Durerile abdominale, avînd intensitatea maximă în epigastru, greţurile şi vărsăturile constituie cele mai frecvente, dar cele mai puţin grave tulburări digestive produse de acidul salicilic. Pentru aceste considerente, s-a căutat să se obţină, pe cale de sinteză derivaţi ai acidului salicilic cu acţiune iritativă digestivă redusă ; esterii acidului salicilic (salicilatul de sodiu, de metil, de fenil) sau esterii salicilici ai acizilor organici (acidul acetilsalicilic) au acţiune antireumatică marcată, aproximativ asemănătoare ca intensitate pentru toţi derivaţii, însă acţiunea iritantă digestivă a putut fi numai în parte diminuată. Astfel, dintre toţi derivaţii acidului salicilic, pe cale orală — deci în scop antireumatic — se folosesc curent numai salicilatul de sodiu şi acidul acetilsalicilic.

Dacă acţiunea iritantă a acidului acetilsalicilic constituie în dermatologie un efect dorit — cheratoliza — în schimb în adiministrarea orală, iritaţia gastroduodenală constituie efectul nedorit major al acestei substanţe. Dacă sub aspect terapeutic problema este de mică importanţă, din punct de vedere alimentar, însă, ea poate fi destul de importantă.

Capacitatea de inhibare a unor procese fermentative, a creşterii ciupercilor şi mucegaiurilor, a unor virusuri, diminuarea activităţii leucocitare şi a organismelor monocelulare, inhibarea creşterii rickettsiilor a recomandat acidul salicilic ca o bună substanţă conservantă alimentară. Folosirea tot mai amplă a preparatelor alimentare conservate a dus la creşterea numărului de accidente de tip toxiinfecţios. În afara infecţiilor alimentare, legate de infectarea alimentului respectiv cu o anumită floră microbiană, manifestările clinice de tip toxic pot fi, în parte, datorite acidului salicilic adăugat preparatelor respective în calitate de conservant. Cantităţile mici de substanţă nu au, în general, acţiune iritantă digestivă, însă în cazul ingerării, timp îndelungat, a preparatelor conservate, acidul salicilic poate să producă tulburări digestive de tip iritativ. Astfel, aceste persoane se pot plînge de dureri epigastrice, greţuri, vărsături apoase şi alimentare, uneori chiar cu striuri de sînge. De cele

Scanned with OKEN Scanner

mai multe ori, sînt interpretate ca manifestări toxiinfecţioase şi tratate ca atare. Este posibil ca multe dintre aceste toxiinfecţii alimentare, la care nu s-au decelat — în scaun, în lichidul de vărsătură sau în produsele alimentare ingerate — germeni microbieni, să fie manifestări digestive de tip iritativ, produse de acidul salicilic folosit drept conservant în alimente şi băuturi.

Acest aspect constituie, de altfel, una dintre cauzele pentru care se recomandă evitarea ingerării de alimente conservate de către persoanele cu suferinţe digestive gastroduodenale.

FENAZONA

Antipirina, Analgezina

Introdusă în terapeutică pentru acţiunile sale antipiretică, analgetică şi antiinflamatoare, fiind primul derivat pirazolonic utilizat în acest sens, fenazona îşi păstrează şi astăzi, în condiţiile arsenalului terapeutic modern, un rol important ; acesta ca urmare a faptului că, fără a avea o acţiune de intensitate mare, ea exercită acţiune antispastică, anestezică locală şi hemostatică utile în multe situaţii patologice.

Solubilitatea mare a substanţei (1:1 în comparaţie cu a aminofenazonei care este 1:20) conferă fenazonei avantajul administrării în soluţie pentru uz intern (poţiuni) sau externă (clisme sau direct pe mucoase), punîndu-se, astfel, în valoare acţiunile sale homostatică şi anestezică locală.

În terapeutica generală, fenazona este utilizată ca analgetic (de cele mai multe ori în asociere cu alte substanţe cu acţiune asemănătoare), anestezic local (în fisurile anale, în calmarea durerilor provocate prin iritaţia mucoasei gastrice, în acest caz avînd şi avantajul acţiunii antispastice) şi ca hemostatic (în hemoragiile gingivale, epistaxis etc.).

Toxicitatea fenazonei, în experiment pe animal şi om, este mică. Efectele secundare nedorite sînt de intensitate relativă, fiind legate de capacitatea sensibilizantă a structurii sale chimice şi de acţiunea sa methemoglobinizantă.

Manifestările alergice pot apărea la primul contact al bolnavului cu fenazona sau, din contră, după administrări repetate ; această din urmă modalitate este cea mai frevent întîlnită în practică.

În legătură cu accidentele alergice pe care le induce fenazona, apare ca deosebit de interesant modul particular de manifestare a sensibilizării organismului la această substanţă. Răspunsul organismului este sărac în ceea ce priveşte forma de manifestare a hipersensibilizării, fiind caracterizat prin *erupţie cutanată* de tip macular, cu leziuni elementare tegumentare rotunde sau ovale, de dimensiuni variind de la cîţiva milimetri pînă la cîţiva centimetri, de culoare roz sau roşie. Ca o particularitate evolutivă a erupţiei, trebuie menţionată durata mare a persistenţei leziunilor cutanate, de ordinul lunilor şi chiar anilor, în raport cu data întreruperii tratamentului cu fenazonă sau cu preparate care conţin această substanţă (în general sînt numeroase preparate antinevralgice care conţin fenazonă în cantităţi variabile).

După o perioadă de cîteva zile pînă la 1—3 săptămîni, erupţia eritematoasă diminuează şi apoi dispare, lăsînd în zonele respective porţiuni tegu-

Scanned with OKEN Scanner

mentare hiperpigmentate. Cu ocazia administrărilor ulterioare de fenazonă, în mod frecvent la aceste persoane se poate constata apariţia erupţiei eritematoase în locurile hiperpigmentate, indiferent de timpul trecut de la prima administrare. După dispariţia erupţiei, rămîn zone mai intens pigmentate decît iniţial, acestea fiind definitive.

Fără a cunoaşte mecanismul de producere a acestui tip particular de efect secundar nedorit, se consideră că poate fi vorba, fie de transformarea pe care o suferă local fenazona, fie de acumularea în zone strict limitate a pigmentului melanic.

Accident terapeutic mai mult neplăcut decît grav, apariţia erupţiei eritematomaculare impune întreruperea administrării fenazonei şi evitarea folosirii sale ulterioare. Este recomandabil să se atragă atenţia bolnavului asupra posibilităţii reapariţiei erupţiei la folosirea chiar a dozelor mici de substanţă ; în acest sens, este bine să fie enumerate toate preparatele medicamentoase care conţin fenazonă şi pe care bolnavul trebuie să le evite în viitor.

Manifestările hematologice sînt rar întîlnite în urma administrării de fenazonă. Ele se caracterizează prin astenie marcată, ameţeli, dispnee şi uneori chiar dureri precordiale de tip anginos, cianoză a extremităţilor şi mucoaselor. Cercetările spectroscopice evidenţiază modificări ale spectrului de absorbţie a hemoglobinei, care traduc existenţa unei *concentraţii crescute de methemoglobină*. Transformarea fierului din centrul moleculei de hemoglobină din bivalent în trivalent are ca urmare scăderea capacităţii funcţionale a acesteia, respectiv pierderea funcţiei de pigment respirator. Anemia funcţională care apare consecutiv acestor modificări biochimice este responsabilă de manifestările clinice enunţate. În cazuri grave se constată scăderea temperaturii corpului, bolnavii intră într-o stare de prostraţie, sînt polipneici cu respiraţii superficiale, au tahicardie şi hipotensiune arterială ; uneori se poate instala colapsul vascular, al cărui mecanism de producere este mixt : anoxia relativă şi deprimarea centrilor vasomotori bulbari.

Dintre caracteristicile methemoglobinemiei fenazonice (ca ale tuturor methemoglobinemiilor medicamentoase, de altfel) cele mai importante sînt :

— Relaţia directă între apariţia cianozei şi administrarea medicaţiei respective.

Dacă noţiunea de cianoză defineşte culoarea albastră-violacee a tegumentelor şi mucoaselor, ca urmare a creşterii concentraţiei sanguine a hemoglobinei reduse peste 5 g/100 ml, atunci termenul corect pentru coloraţia asemănătoare din cursul methemoglobinemiei, dar care are un cu totul alt mecanism de producere, este de pseudocianoză.

— Caracterul trecător al pseudocianozei : în cazul fenazonei, foarte rare sînt cazurile în care această coloraţie se menţine timp mai îndelungat, deoarece tratamentele cu această substanţă ce fac numai ocazional şi aproape niciodată sistematic.

— Culoarea caracteristică a sîngelui proaspăt recoltat, brună-şocolatie, care nu se modifică în urma contactului cu aerul (sîngele venos normal, prin expunere la aer, devine mai roşu deschis, ca urmare a formării de oxihemoglobină în cantitate mare). Acest lucru se obţine, în cazul methemoglobinei, prin adăugarea de acid ascorbic sau tiosulfat de sodiu, substanţe care au pro-

Scanned with OKEN Scanner

prietăți oxidoreducătoare, transformînd fierul trivalent (afuncțional) al methemoglobinei în fier bivalent hemoglobinic, cu funcție de pigment respirator.

— Administrarea pe cale intravenoasă de albastru de metil în soluție de 1%, folosindu-se doze de 0,2 ml/kilocorp sau de acid ascorbic diminuează, în mod rapid, coloratia pseudocianotică a tegumentelor și mucoaselor.

— Cercetarea spectrometrică a sîngelui evidențiază methemoglobina (analiză care trebuie efectuată imediat după recoltarea sîngelui, pentru a evita interpretările eronate datorite reducerii spontane a methemoglobinei) ; cercetarea morfologiei eritrocitare relevă, în cele mai multe din cazuri, existența corpusculilor Heinz.

Accident terapeutic alarmant, atunci cînd apare în forma sa manifestă, methemoglobinemia este rapid influențată de administrarea i.v. a acidului ascorbic sau a albastrului de metilen ; bolnavilor respectivi li se va suprima medicația fenazonică și le se va atrage atenția asupra evitării administrării oricărei substanțe medicamentoase cu potențial methemoglobinizant (nitriți, clorat de potasiu, fenacetină, sulfamide, bismut subnitric, derivați de anilină etc.).

Uneori se pun probleme dificile de diagnostic diferențial între methemoglobinemia medicamentoasă și methemoglobinemia idiopatică paroxistică nefamilială, constatată la femei în legătură cu ciclul menstrual, entitate nosologică legată de accesele de porfirinurie și nu de medicația fenazonică ; problema devine și mai greu de rezolvat în cazurile în care aceste femei au ingerat fenazonă ca antialgic, în această perioadă.

Fără a putea fi considerate ca accidente terapeutice, două modificări fizice sau fizico-chimice trebuie menționate ca imputabile fenazonei, și anume :

— *Colorarea urinii în roșu,* culoare care se aseamănă cu a sîngelui și care poate, uneori, preta la confuzii de interpretare (poate fi foarte ușor confundată cu hematuria) ; această modificare de culoare se datorește eliminării prin urină a unui metabolit al fenazonei — acidul rubazonic. Privită la lumina reflectată, urina, care la lumina obișnuită este colorată în roșu, apare de culoare verde.

În general, însă, modificările de culoare a urinii apar după administrarea de fenazonă în doze mari, ele nefiind constatate în cazul folosirii sporadice a preparatelor medicamentoase pe bază de fenazonă.

— *Schimbarea stării de agregare a fenazonei,* cînd se asociază cu alte substanțe analgetice-antipiretice (acetofenetidina, acetanilida), cu cloralhidrat, fenol, timol etc. În aceste cazuri, din pulbere cristalină, fenazona se transformă în lichid, fapt care constituie o incompatibilitate fizică între aceste tipuri de substanțe. Este util să se rețină această particularitate a substanței, deoarece deseori sîntem tentați să prescriem, într-o formulă magistrală, asocieri medicamentoase, în special analgetice, în care fenazonei să i se asocieze, în scop de potențare, una din aceste substanțe cu care se află în stare de incompatibilitate fizică.

Deoarece fenazona se folosește pentru determinarea conținutului în apă a organismului (apa totală), substanța repartizîndu-se în țesuturi proporțional cu conținutul acestora în apă, trebuie avute în vedere aceste efecte secundare nedorite pentru a putea fi evitate sau tratate cu substanțe oxidoreducătoare, imediat ce s-au produs.

Scanned with OKEN Scanner

AMINOFENAZONA
Amidopirina, Pyran, Piramidon

Foarte mult utilizată în terapeutică, aminofenazona constituie una dintre substanţele analgetice, antipiretice, antireumatice cele mai active, apropiindu-se, din punctul de vedere al intensităţii acţiunii, de acidul acetilsalicilic, dar fiind superioară acestuia prin incidenţa redusă a efectelor secundare nedorite.

Cele două caracteristici farmacodinamice principale — eficacitatea superioară şi toleranţa bună locală şi generală — explică consumul mare de aminofenazonă pe plan mondial, ea situîndu-se printre substanţele medicamentoase cu consumul anual cel mai mare.

Acţiunea antiinflamatorie, egală — dacă nu chiar superioară — cu a salicilatului de sodiu, exercitată prin intermediul glandelor corticosuprarenale sau prin mecanism periferic enzimatic, justifică folosirea aminofenazonei în tratamentul diferitelor forme de reumatism. Acţiunea analgezică, superioară derivaţilor acidului salicilic, constituie factorul principal care stă la baza utilizării pe scară largă a aminofenazonei, cu atît mai mult cu cît, în unele cazuri, acest efect pare superior opiaceelor. Substanţa s-a dovedit utilă în durerile care au ca punct de plecare formaţiuni tegumentare, muşchi, tendoane, oase ; este utilă în migrene şi cefaleea comună şi chiar în crizele tabetice (în general rezistente la alte medicaţii). Acţiunea antipiretică este puţin superioară celei exercitate de acidul acetilsalicilic ; ca toţi derivaţii acidului salicilic, aminofenazona are numai efect antipiretic fără a influenţa temperatura normală. Relaxarea musculaturii netede, în special a celei uterine, face ca substanţa să fie utilizată în dismenoree.

Toxicitatea scăzută a substanţei, atît cea acută, cît şi cea cronică, reprezintă elementele importante care conferă superioritatea aminofenazonei faţă de toţi derivaţii cu acţiune analgetică, antipiretică şi antireumatică folosiţi în terapeutică.

Raritatea efectelor secundare nedorite, situează această substanţă alături de penicilină, antibiotic cu foarte largă utilizare terapeutică şi care este practic lipsit de toxicitate (doze de penicilină pînă la 100 de ori mai mari decît cele folosite curent, nu sînt toxice). De asemenea aceste două tipuri de substanţe au caracteristic faptul că singurul accident terapeutic pe care îl produc este reprezentat de manifestările alergice, la penicilină predominînd cele de ordin general, iar la aminofenazonă cele de ordin cutanat şi hematologic.

În utilizarea terapeutică aminofenazona provoacă rar efecte nedorite ; dintre acestea, două sînt cele care necesită să reţină atenţia, diferite ca expresie clinică, dar care au mecanism de producere comun : manifestările cutanate şi hematologice.

Manifestările cutanate întîlnite în timpul tratamentului cu aminofenazonă sînt caracterizate prin *erupţii papuloase, urticariene, eritematoase,* de cele mai multe ori generalizate ; în cazurile în care substanţa se administrează parenteral (intramuscular), erupţia poate rămîne localizată în jurul regiunii în care s-a injectat sau se poate generaliza ulterior.

Alteori se produc *edeme angioneurotice,* care apar la primele administrări, în special în orele care urmează începerii tratamentului. Dacă, de cele mai

Scanned with OKEN Scanner

multe ori, acestea apar legate de primul contact al bolnavului cu această substanță, apariția lor în cursul tratamentelor ulterioare nu este însă exclusă.

S-au citat și cazuri în care a apărut *herpes labial,* după cîteva zile de la instituirea tratamentului.

Mecanismul de producere a manifestărilor cutanate este alergic, erupțiile, herpesul și edemele angioneurotice constituind expresia clinică a afectării permeabilității capilare ; ca urmare a creșterii permeabilității vasculare are loc extravazarea de lichid, care produce, în funcție de intensitatea acesteia, caracterul polimorf al exsudatului ; strict localizat — herpes, edeme angioneurotice sau erupții generalizate, în cazul interesării unei mai mari suprafețe vasculare.

În legătură cu manifestările cutanate induse de terapia aminofenazonică este interesant de semnalat o particularitate farmacodinamică a substanței : studiile experimentale efectuate *in vitro* și *in vivo* au evidențiat o importantă acțiune de scădere a permeabilității capilare. Aceasta de altfel constituie unul dintre mecanismele prin care se explică efectul antiinflamator al aminofenazonei. La persoanele sensibilizate substanța produce, din contră, creșterea importantă a permeabilității vasculare, responsabilă de apariția erupțiilor și edemelor angioneurotice.

Herpesul labial este considerat ca rezultantă a doi factori : existența virusului herpetic și alterarea permeabilității capilare ; ca urmare, se crează condiții de apariție a modificărilor cutanate de tip papulo-veziculos în locul de minoră rezistență ; o dată apărut, herpesul evoluează spontan spre stadiul pustulos și crustos. Și aici trebuie făcută o remarcă asemănătoare precedentei, și anume că se consideră că aminofenazona are o oarecare acțiune antivirotică ; în cazul herpesului postterapeutic, acțiunea este, din contră, de stimulare și de favorizare a infecției herpetice.

Indiferent de forma de manifestare a hipersensibilizării la aminofenazonă, erupțiile cutanate diminuează și dispar spontan, de cele mai multe ori în cîteva zile. Edemele angioneurotice involuează mult mai repede în raport cu întreruperea administrării aminofenazonei. Dacă nu se poate suprima tratamentul, atunci se poate face apel la medicația antialergică (substanțe antihistaminice de sinteză, gluconat sau clorură de calciu, hiposulfit de sodiu etc.) ; edemele angioneurotice sînt prompt influențate de administrarea de andrenalină subcutanat și chiar *per os*. Sînt foarte rare cazurile în care trebuie să se renunțe la aminofenazonă, din cauza manifestărilor cutanate de tip alergic.

Un fapt de observație merită să fie semnalat în legătură cu accidentele de hipersensibilizare la aminofenazonă : nu există o corelație între manifestările cutanate și cele hematologice. Aceasta ridică problema posibilității afectării separate a funcției granulocitopoietice a măduvei hematoformatoare și a troficității peretelui capilar, în cadrul aceluiași proces alergic.

În ceea ce privește relația structură chimică-efecte secundare nedorite, se constată că introducerea a două grupări aminice în molecula fenazonei a dus la importane modificări ale capacității sensibilizante. Astfel, în timp ce răspunsul organismului la fenazonă este sărac în privința formelor de manifestare a hipersensibilizării (erupții cutanate, maculare, eritematoase, urmate de hiperpigmentare locală), aminofenazona produce, pe lîngă manifestări cutanate polimorfe, și modificări hematologice prin mecanism alergic ; în plus, trebuie

Scanned with OKEN Scanner

remarcată gravitatea acestui ultim tip de accident medicamentos, în comparație cu cele cutanate, care, practic, sînt lipsite de gravitate.

Tulburările hematologice constituie cele mai de temut (mai grave) accidente terapeutice induse de medicația aminofenazonică.

În legătură cu acest tip de efect secundar nedorit, aminofenazona ocupă un loc deosebit în cadrul patologiei medicamentoase. Pe de o parte faptul că la animalele de laborator folosite curent pentru determinarea toxicității diferitelor substanțe medicamentoase (cobai, iepuri și maimuțe) administrarea de lungă durată a dozelor mari de aminofenazonă nu produce modificări semnificative ale tabloului sanguin, iar pe de altă parte faptul că substanța afectează numai seria granulocitară, constituie particularitățile acestei medicații. Lipsa posibilității de producere pe cale experimentală la animalele de laborator a tulburărilor hematologice limitează, în măsură considerabilă, cunoașterea mecanismului intim al alterărilor medulare pe care le produce substanța ; datele obținute în patologia umană nu permit concluzii definitive în această problemă, multe dintre interpretări fiind de domeniu ipotetic. Astfel, terapeutica este privată de multe aspecte care ar putea avea aplicabilitate practică imediată. Afectarea selectivă a seriei albe (și numai a elementelor granulocitare) deosebește aminofenazona de toate celelalte substanțe medicamentoase cu potențial toxic asupra măduvei hematoformatoare. Astfel, pe lîngă inhibarea seriei albe, sărurile de aur, produc, de exemplu, trombocitopenie cu manifestări purpurice, sulfamidele sînt responsabile de apariția anemiei de tip hemolitic, iar cloramfenicolul și arsenobenzenii produc anemie aplastică și trombocitopenie.

De asemenea, aminofenazona diferă, sub raportul accidentelor terapeutice de ordin hematologic și de fenazonă, care nu afectează funcția hematopoietică, ci numai capacitatea funcțională a hemoglobinei, accident neîntîlnit la aminofenazonă.

Frecvența accidentelor hematologice produse de terapia aminofenazonică este foarte mică în raport cu numărul mare de tratamente efectuate cu această substanță. Este posibil ca în realitate incidența acestui tip de efect secundar nedorit să fie mai mare, dat fiind faptul că deseori bolnavii nu au manifestări clinice care să atragă atenția asupra sa ; cercetarea sistematică a tabloului sanguin periferic și mai ales a celui medular, la bolnavii care urmează tratamente îndelungate cu aminofenazonă, ar putea aduce date suplimentare importante pentru înțelegerea mecanismului toxicologic al substanței.

Examenul sîngelui periferic, evidențiază, la acești bolnavi, scăderea numărului de elemente ale seriei granulocitare care poate evolua pînă la agranulocitoză.

Leucopenia se poate instala de la primele administrări, însoțită de cefalee, frison, ascensiune termică cu valori care ajung pînă la 40°—40°,5, dureri musculare și articulare de intensitate mare. În cele mai multe cazuri, aceste manifestări clinice retrocedează în timp scurt (de ordinul orelor) numărul leucocitelor pe mm^3 rămînînd, însă, pentru un timp sub valorile inițiale. La administările ulterioare de aminofenazonă simptomatologia clinică reapare, de fiecare dată cu intensitate mai mare, și cedează după un timp mai lung, iar leucopenia este mai marcată (accentuată).

Scanned with OKEN Scanner

Agranulocitoza poate constitui prima modificare hematologică produsă de aminofenazonă sau, din contră, reprezintă un stadiu avansat al leucopeniei, care s-a instalat și s-a dezvoltat lent, progresiv, în puseuri. Ea are totdeauna corespondent clinic, caracterizat prin alterarea stării generale, febră, ulcerații ale mucoaselor, în special a celei bucofaringiene. Cercetarea cantitativă a sîngelui periferic evidențiază scăderea pînă aproape de dispariție a leucocitelor, iar cercetarea calitativă-morofologică atestă lipsa elementelor granulocitare, leucocitele din sîngele circulant fiind reprezentate exclusiv (sau aproape exclusiv) de către limfocite.

Studiile experimentale efectuate *in vivo* și *in vitro*, ca și cele din clinica umană (mielograma, biopsia de măduvă hematogenă, culturile de țesuturi etc.), au demonstrat capacitatea aminofenazonei de a inhiba maturarea elementelor seriei granulocitare, celelalte două procese medulare (geneza și citodiabaza) nefiind influențate.

Apariția agranulocitozei impune întreruperea imediată a administrării aminofenazonei și instituirea tratamentului substitutiv (perfuzii de sînge sau de concentrat leucocitar), antibiotice și glucocorticoizi ; accidentul o dată instalat, este destul de greu de stăpînit terapeutic, multe dintre cazuri avînd sfîrșit letal.

Mecanismul intim al acțiunii inhibitorii asupra granulocitopoiezei este încă necunoscut. Probleme ca :

— selectivitatea acestui tip de accident terapeutic numai asupra unei serii hematopoietice ;

— lipsa oricărei corelații între cele două tipuri de accidente produse prin același mecanism : cutanate și hematologice ;

— diferența calitativă între manifestările hematologice induse de fenazonă (de tip methemoglobinizant) și cele aminofenazonice (de tip granulocitopenie), cu toate că aceste două substanțe medicamentoase sînt foarte apropiate structural, au rămas fără un răspuns pînă în prezent.

Acest grav accident terapeutic pare a fi urmarea unei hipersensibilități neprevăzute. Testele cutanate efectuate în vederea depistării persoanelor sensibilizate (intradermoreacția cu soluții slabe de aminofenazonă, concentrații de 5% în apă distilată, scarificarea, transferul pasiv de sensibilitate), au dat, în cele mai multe dintre cazuri, rezultate negative. În schimb, aceleași teste au dat rezultate pozitive aproape în toate cazurile, dacă soluția de aminofenazonă a fost ținută, în prealabil, la incubator timp de cîteva zile, împreună cu serul bolnavului respectiv. Mai mult decît atît chiar, pozitivarea testelor, prin acest procedeu, este însoțită deseori de apariția tabloului clinic și a modificărilor hematologice în succesiunea lor caracteristică anginei agranulocitare. Aceste date sugerează faptul că în inducerea hipersensibilității, un rol important îl au complexele formate între aminofenazonă și anumite fracțiuni proteice plasmatice.

Nu se poate susține că accidentele hematologice ar constitui consecința toxicității proprii a substanței, deoarece, față de cantitatea de aminofenazonă folosită, numărul bolnavilor la care se produce accidentul este totuși extrem de redus. Acest fapt reduce din importanța excesivă care a fost acordată capacității aminofenazonei de a induce deprimarea granulocitopoiezei, însă, în același timp, trebuie subliniat că substanța se folosește cu prea mare ușurință,

Scanned with OKEN Scanner

fără a se putea stabili sensibilitatea, în condiţiile actuale de testare. De altfel, aminofenazona face parte din formula a numeroase preparate tipizate, fapt care măreşte utilizarea sa şi limitează aplicarea mijloacelor de testare a sensibilităţii pe scară largă. În plus, administrarea intradermică de aminofenazonă în scop diagnostic nu este lipsită de pericol la o persoană cu stare de hipersensibilitate.

Deşi acest accident terapeutic este rar, o serie de autori în special americani, recomandă limitarea sau chiar interzicerea utilizării terapeutice a substanţei. În acest sens este interesantă şi semnificativă lipsa agranulocitozei iatrogene în Danemarca, ţară în care nu se foloseşte aminofenazona.

În vederea evitării accidentelor terapeutice produse de aminofenazonă este recomandabil să se evite administrarea acestei substanţe sau a oricărui preparat care conţine aminofenazonă, la personale la care au apărut manifestări de sensibilizare, indiferent de tabloul clinic sau de intensitatea modificărilor hematologice. În acest sens, trebuie avut în vedere totdeauna faptul că aminofenazona este inclusă în formula a numeroase preparate farmaceutice, în cantităţi diferite, ca de exemplu : Antidoren (0,16 g aminofenazonă pe fiolă), Antimigrin (0,286 g aminofenazonă pe comprimat), Boramid (0,50 g aminofenazonă pe comprimat), Codamin (0,30 g aminofenazonă pe comprimat), Lizadon şi Sirenon (cîte 0,15 g aminofenazonă pe comprimat), Alindor (cîte 125 mg aminofenazonă pe drajeu şi 750 mg pe fiola de 5 ml).

Edemele au fost semnalate în cazuri rarisime în timpul tratamentului cu aminofenazonă în doze mari şi în cură prelungită. Fără a fi importantă din punctul de vedere al frecvenţei şi al intensităţii, retenţia de apă postaminofenazonică pare să fie consecinţa acţiunii antidiuretice a strcturii pirazolice (acţiune întîlnită la toţi derivaţii de pirazol utilizaţi în terapeutică, indiferent de acţiunea lor principală).

Mecanismul farmacodinamic al efectului antidiuretic este, foarte probabil, endocrin, aminofenazona exercitînd un efect de potenţare (sau chiar de stimulare a secreţiei) hormonului antidiuretic. În acest sens ar pleda constanţa concentraţiei electroliţilor urinari înainte şi după administrarea de aminofenazonă, chiar în condiţiile retenţiei unei cantităţi de apă în organism.

S-au citat cazuri în care administrarea prelungită de aminofenazonă a produs *irascibilitate, hiperemotivitate, insomnii, agitaţie psihomotorie*. De mică importanţă în general, manifestările de tip excitant central sînt foarte variate de la un individ la altul ; probabil că exitenţa acestor tulburări a dus la apariţia unor specialităţi farmaceutice care conţin aminofenazonă şi un derivat barbituric (Veropirin, de exemplu), care neutralizează acţiunea excitantă centrală pe care o exercită aminofenazona.

Ca şi fenazona, aminofenazona produce deseori modificarea culorii urinii, aceasta devenind roşie, ca urmare a apariţiei în urină a unui produs de metabolism — acidul rubazonic — substanţă care imprimă culoarea sa mediului urinar.

Cu toate că este de foarte mult timp cunoscut efectul granulocitopenizant al aminofenazonei, trecînd aproape 50 de ani de la semnalarea primelor cazuri de agranulocitoză de către Schultz şi Lovett, consumul ei nu s-a redus în mod corespunzător. Există suficiente dovezi pentru a afirma că aminofenazona este agentul cauzal al agranulocitozei, aceasta nefiind în funcţie, nici de doza

Scanned with OKEN Scanner

administrată, nici de durata tratamentului. Este posibil ca aceste manifestări toxice, deseori mortale, să fie expresia unei anumite hipersensibilizări la aminofenazonă, fără a se putea afirma cu certitudine care anume factori intervin în acest proces. Ca măsură de prudență este bine să se contraindice formal aminofenazona la persoanele cu leucopenie și la cele la care administrarea substanței a produs una dintre cele două forme de manifestare hematologică a hipersensibilizării : leucopenie sau agranulocitoză.

FENILBUTAZONA
Butazolidină, Butadionă

Întrebuințată inițial în scopul creșterii solubilității în apă a aminofenazonei, ulterior s-a constatat că fenilbutazona are acțiune analgetică și antipiretică, de intensitate asemănătoare cu a aminofenazonei, acțiunea antireumatică fiind, însă, mult superioară acesteia (în special în formele cronice ale bolii reumatismale). Acțiunea antiinflamatorie — cea mai importantă dintre proprietățile farmacodinamice ale fenilbutazonei — conferă acestei substanțe un loc important în cadrul terapiei nespecifice și a permis unor autori să o apropie, din punctul de vedere al acțiunii antiflogistice, corticosteroizilor.

Acumularea unei bogate experiențe clinice, stabilirea corectă a indicațiilor și a schemei terapeutice, supravegherea atentă a bolnavilor, ca și cunoașterea efectelor secundare nedorite induse de tratamentul cu fenilbutazonă constituie factorii cei mai importanți care au contribuit la reducerea apreciabilă a accidentelor terapeutice. Numai în primii 5 ani de la introducerea fenilbutazonei în terapeutică, incidența efectelor secundare nedorite a scăzut de la 40% la 9%, cel mai frecvent fiind întîlnite în tratamentul poliartritei reumatoide, probabil în funcție de durata mare a tratamentului.

De asemenea, frecvența mare a accidentelor terapeutice, constatată în anii imediat următori sintetizării substanței, a fost condiționată mai ales de folosirea unor doze mari, care depășeau deseori 1 g/zi.

În comparație cu aminofenazona, de care se apropie foarte mult din punct de vedere structural-chimic, fenilbutazona este mai toxică și este grevată de multiple și variate accidente terapeutice, a căror frecvență și intensitate cresc proporțional cu doza și durata tratamentului.

Dintre cele mai frecvente efecte nedorite care pot apărea în timpul tratamentului cu fenilbutazonă sînt : manifestările digestive, renale, modificările hematologice și cutanate.

Manifestările digestive, constituie, în majoritatea cazurilor, motivul pentru care la aproximativ 10—15% dintre bolnavi trebuie întrerupt tratamentul fenilbutazonic ; tot ele sînt responsabile de stabilirea unei anumite scheme terapeutice : doze mari inițial, care nu trebuie să depășească 600—800 mg/zi, urmate de doze de întreținere de ordinul a 200 mg zilnic.

Bolnavii care urmează acest tratament se plîng de : *grețuri, reducerea apetitului* pînă la *anorexie, vărsături* apoase, *dureri abdominale* cu intensitate maximă în epigastru, *senzație de arsuri epigastrice.* Prin condiționarea substanței în drajeuri cheratinizate s-a redus mult frecvența și intensitatea tulburărilor digestive, în comparație cu perioada care a urmat imediat intro-

Scanned with OKEN Scanner

ducerii în terapeutică a fenilbutazonei, cînd medicamentul se administra sub formă de comprimate.

Explorarea capacității secretorii și a puterii clorhidropeptice a sucului gastric evidențiază creșterea marcată a cantității de secreție gastrică, corespunzătoare cu creșterea acidității libere și totale.

Prezența modificărilor subiective și obiective digestive, care evoluează proporțional cu durata tratamentului și cu posologia, atestă o importantă acțiune iritativă gastroduodenală, pe care o produce fenilbutazona. În plus, manifestările digestive recunosc, în producerea lor, și un mecanism central-nervos (ca și acidul acetilsalicilic și salicilatul de sodiu, de altfel), sugerat de apariția acestor tulburări și după administrarea exclusiv pe cale parenterală (intramusculară) a substanței.

Particularitățile metabolice ale fenilbutazonei imprimă anumite caracteristici tuturor efectelor dorite și nedorite ale substanței, care contribuie la ușurarea sau, din contra, la îngreunarea conducerii corecte a tratamentului. Astfel, eliminarea lentă permite menținerea unei concentrații sanguine eficiente (care se cifrează la 5—10 mg/100 ml), timp de încă 4—5 zile după întreruperea tratamentului, dispariția completă fiind constatată abia după trei săptămîni, după o pantă lentă. Această particularitate a eliminării permite întreruperea administrării pentru o perioadă limitată (2—3 zile) în cursul tratamentelor prelungite cu fenilbutazonă, fapt care are importantte repercusiuni asupra incidenței complicațiilor medicamentoase.

Durerile epigastrice violente, ritmate de alimentație, calmate de ingerarea de lapte sau prin administrarea de substanțe antiacide, pot constitui elemente revelatoare ale activării bolii ulceroase sau ale prezenței unor leziuni de tip ulceros. Ele pot fi, în unele împrejurări, momentul premergător instalării unei hemoragii digestive sau unei perforații gastroduodenale.

Cercetările experimentale efectuate pe animale de laborator (șobolan, cîine) au evidențiat, în tratamentele cu fenilbutazonă, în doze obișnuite, modificări morfofuncționale de gastrită erozivă hiperacidă, uneori cu leziuni ulcerative. Studiile făcute în clinica umană cu ajutorul metodelor gastroscopice, radiocinematografice și prin biopsie a mucoasei gastroduodenale au confirmat datele obținute experimental, atestînd existența și la om, în timpul tratamentelor cu fenilbutazonă, a modificărilor de tip inflamator, tulburări vasomotorii și hemoragii ale mucoasei gastrice.

În vederea reducerii acțiunii iritante digestive, este recomandabil ca administrarea fenilbutazonei și a tuturor preparatelor care conțin această substanță (Alindor = Yrgapirin = Reopirin sau Tomanol) să se facă după masă ; de asemenea, repartizarea dozei zilnice în 3—4 prize la interval de 4—6 ore reduce mult acțiunea iritantă gastroduodenală. De remarcat că administrarea fracționată nu este necesară pentru menținerea unei concentrații plasmatice constante (așa cum necesită marea majoritate a substanțelor medicamentoase), ci numai pentru diminuarea efectelor secundare nedorite ale substanței.

Medicația antiacidă este de un real folos, în vederea diminuării tulburărilor digestive, preparatele insolubile de bismut și preparatele coloidale de aluminiu fiind capabile să reducă, în mare măsură, iritația gastrointestinală produsă de fenilbutazonă. În acest scop, se utilizează bismutul subnitric sau subcarbonic (în administrările de lungă durată este de preferat acesta din

Scanned with OKEN Scanner

urmă, fiind lipsit de efectul methemoglobinizant) în doză de 3—6 g o dată, hidroxidul de aluminiu coloidal 3—5 ml. Cu rezultate destul de bune se pot folosi substanţele cu acţiune anticolinergică : butilscopolamina (Scobutil, Buscopan) în doză de 10 mg, de 3 ori pe zi ; bromura de oxifenoniu (Antrenil, Helkamon), cîte 5 mg, de 3 ori pe zi ; bromura de propantelină (Probantin, Neopepulsan), de 3 ori pe zi, cîte 15—30 mg.

De asemenea, în acelaşi scop, se pot folosi substanţele cu acţiune sedativă centrală, care, administrate concomitent cu fenilbutazona, pe lîngă avantajul neutralizării acţiunii excitante centrale a substanţei, au capacitatea de a suprima componenta central-nervoasă care participă la producerea tulburărilor digestive. Se recomandă, în acest sens, derivaţi barbiturici (Fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital), substanţe tranchilizante (meprobamat, diazepam, clordiazepoxid) sau neuroleptice (clorpromazina) etc., în doze moderate, fracţionate.

De altfel, în medicina experimentală proporţia de ulcere produsă prin administrarea de fenilbutazonă scade foarte mult dacă animalele de experienţă primesc, în această perioadă, un derivat barbituric.

Tulburările funcţionale renale sînt întîlnite în practică cu frecvenţă puţin inferioară manifestărilor digestive.

Variate ca formă de manifestare şi ca mecanism de producere, accidentele renale pe care le poate produce fenilbutazona sînt, în ordinea instalării şi a importanţei lor : retenţia hidrosalină, creşterea excreţiei urinare a acidului uric şi hematuria ; în plus, substanţa întîrzie eliminarea urinară a numeroase substanţe medicamentoase, favorizînd apariţia intoxicaţiei.

Retenţia hidrosalină, alături de iritaţia digestivă, constituie cel mai frecvent efect nedorit întîlnit în timpul tratamentului cu fenilbutazonă. Reducerea cantităţii de urină poate trece nesesizată de către bolnav sau chiar de către medic, cu atît mai mult cu cît nu se obişnuieşte să se recomande bolnavului să măsoare cantitatea de urină eliminată în 24 de ore. De cele mai multe ori, chiar dacă bolnavul remarcă acest fapt, este tentat să-l atribuie altor factori (transpiraţii, ingerarea redusă de lichide etc.). Dacă însă se cercetează părţile declive ale organismului, de regulă la membrele inferioare, gradul de inbibare a interstiţiului cu lichid, atunci se va constata prezenţa semnului godeului. Alteori, chiar înaintea apariţiei edemelor vizibile la membrele inferioare, se remarcă o creştere în greutate a bolnavului, care nu se efectuează pe seama proteinelor sau lipidelor, ci ca urmare a reţinerii unei cantităţi de apă. În acest sens este cunoscut faptul că reţinerea unei cantităţi de la 3 pînă la 5 litri de apă poate să nu aibă expresie clinică, semnul godeului şi apariţia edemelor declive constatîndu-se de la 5—6 litri în sus. De aceea atitudinea cea mai corectă este de a cîntări bolnavul la interval de 2—3 zile şi de a măsura, zilnic, cantitatea de urină ; astfel poate fi sesizată precoce tendinţa la retenţie hidrică.

Mecanismul de producere a retenţiei de apă este legat de capacitatea fenilbutazonei de a produce o serie de tulburări morfofuncţionale tubulare renale. Astfel, prin acţiunea iritantă-toxică pe care o exercită substanţa asupra epiteliului tubular renal sînt inhibate unele dintre mecanismele de schimb ionic, în special cele care interesează ionii Na+ şi Cl—. Cercetarea concentraţiei electrolitice a plasmei şi urinii evidenţiază unele modificări biochimice

Scanned with OKEN Scanner

care permit anumite concluzii în privinţa mecanismului retenţiei hidroelectrolitice postfenilbutazonice. În acest sens scăderea concentraţiei urinare a ionilor Na+ şi Cl—, cu menţinerea cvasiconstantă a concentraţiei potasiului, sugerează că substanţa interferează cu procesul de resorbţie a sodiului fără modificări ionice. Într-adevăr resorbţia fiziologică de sodiu care are loc la nivelul tubului contort proximal — absorbţie izolată, nelegată de schimburi ionice — este urmată numai de reducerea excreţiei urinare a clorului, ion care este deplasat din urina primitivă în celulele tubulare proximale în mod pasiv de către ionul Na+, pe baza gradientului electric. De altfel, absorbţia bicarbonaţilor şi a fosfaţilor mono- şi disodic se face la acest nivel tot fără modificări ionice.

De aceea este foarte probabil ca retenţia de sodiu şi secundar de clor, care survine ca efect nedorit în timpul tratamentului cu fenilbutazonă, să intereseze absorbţia izolată a ionului de sodiu, care are loc la extremitatea proximală a tubului renal, absorbţie care, în mod normal reprezintă circa $^3/_4$ din totalul de 12 000 mEq de sodiu retroresorbiţi în 24 de ore.

Faptul că pH urinii definitive rămîne practic nemodificat sau este foarte puţin influenţat pledează în favoarea acestui punct de vedere, deoarece numai schimburile ionice (care au loc exclusiv la nivelul tubului distal şi a tubului colector) imprimă modificări semnificative pH urinii, modificările electrolitice care se produc la nivelul tubului proximal rămînînd fără răsunet asupra reacţiei chimice a urinii definitive.

Părerea că retenţia hidrosalină postfenilbutazonică se exercită prin intermediul hormonilor corticosuprarenali (atît mineral — cît şi glucocorticoizi) nu pare conformă realităţii, deoarece substanţa, nici chiar în administrări de lungă durată, nu determină creşterea eliminării urinare a corticosteroizilor şi nici eozinopenie. De altfel, cercetările experimentale efectuate pe şobolan nu au evidenţiat scăderea acidului ascorbic din glandele suprarenale, modificare obligatorie în cazul intervenţiei mecanismului corticosteroid.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic, ca urmare a retenţiei de sodiu şi clor, cu creşterea consecutivă a volumului plasmatic, sînt astăzi lipsite de importanţă la dozele curente. Frecvent, se constată, după prima săptămînă de tratament, o creştere ponderală de 1—2 kg şi, eventual, apariţia de edeme retromaleolare discrete. Instituirea unui regim alimentar hiposodat este absolut necesară în prima săptămînă. Ulterior, după stabilirea dozei de întreţinere (care este în general de 200 mg/zi), regimul alimentar poate fi normosodat.

Creşterea volumului plasmatic, consecutiv administrării de fenilbutazonă, poate avea consecinţe mult mai grave la persoanele la care există contraindicaţii pentru utilizarea substanţei. Astfel, la bolnavii cu hipertensiune arterială, suprasolicitarea aparatului cardiovascular poate duce, fie la creşterea valorilor tensionale cu mult deasupra celor iniţiale, cu posibilitatea apariţiei unor accidente vasculare, fie la decompensarea unui cord pînă atunci compensat. Insuficienţa cardiacă survine ca un accident terapeutic la aceste persoane, ca urmare a edemului interstiţial miocardic şi al suprasolicitării nu numai inutile, dar şi dăunătoare a creşterii volemiei. Aceşti bolnavi pot face manifestări de insuficienţă cardiacă globală sau, din contră, în cazul în care un compartiment cardiac se afla pînă atunci la limita compensării se poate

Scanned with OKEN Scanner

instala insuficiența cardiacă stîngă sau dreaptă. Creșterea volumului circulant, care poate merge uneori pînă la 50%, constituie, de altfel, una dintre explicațiile anemiei care se constată la acești bolnavi, hemodiluația astfel realizată fiind cauza scăderii numărului de hematii din sîngele circulant.

Retenția hidrosalină poate duce, pe de altă parte, la acumularea de lichid în sistemul nervos central, cu apariția manifestărilor clinice de edem cerebral, ca urmare a inextensibilității cutiei craniene ; este posibil să intervină și unele tulburări în procesul de resorbție a lichidului cefalorahidian, prin aceleași mecanisme ionice ca și la nivelul tubului renal.

În vederea evitării retenției hidrosaline postfenilbutazonice este recomandabil a se respecta posologia și indicațiile igienodietetice, cu atît mai mult cu cît, în anumite situații patologice, administrarea substanței trebuie să se prelungească.

În ceea ce privește posologia, este util de semnalat că cercetările efectuate în vederea stabilirii dozelor necesare pentru realizarea unei concentrații sanguine eficiente sînt mai mici decît cele care se administrează în mod curent. Astfel, pentru obținerea unui nivel sanguin de 8—10 mg/100 ml (concentrația terapeutică), este necesară administrarea zilnică a unei doze de 800 mg, pentru o perioadă limitată la 2—3 zile ; reducerea, în zilele următoare, a dozei, cu cîte 200 mg, permite stabilirea dozei de întreținere după 5—7 zile de la începerea tratamentului la 200 mg/zi, cantitate suficientă pentru a menține concentrația sanguină la valori situate între 5 și 8 mg/100 ml ser. Lipsa efectului terapeutic la aceste doze subliniază caracterul refractar al procesului patologic respectiv, față de administrarea fenilbutazonei, ceea ce impune renunțarea la această medicație și înlocuirea sa cu alta.

Pentru valorificarea acțiunii antiinflamatoare și antireumatice a substanței, la adult, în principiu, nu trebuie depășită doza de 10—12 mg/kilocorp/zi la instituirea tratamentului și nu trebuie să fie mai mică de 3 mg/kilocorp/zi, în cazul dozei de întreținere. În general, nu trebuie depășită doza de 3 g în timpul primei săptămîni de tratament și 1,5—2 g pentru cea următoare.

La copil, administrarea exclusiv pe cale orală (numai la cei care au depășit vîrsta de 3 ani) nu trebuie să fie mai mare de 200 mg/zi, corespunzînd la 6—10 mg/kilocorp/zi ca doza inițială și 100 mg (4—6 mg/kilocorp/zi) în tratamentul cronic.

Indicațiile igieno-dietetice trebuie să aibă în vedere reducerea acțiunii iritante digestive a substanței și reducerea retenției hidrosaline. Administrarea, după masă, eventual în asociere cu substanțe antiacide, reduce mult iritația gastroduodenală. Reducerea cantității de clorură de sodiu din alimentație scade mult incidența edemelor care apar ca efect nedorit al medicației fenilbutazonice. În condițiile respectării posologiei (maximum 800 mg/zi în primele 2—3 zile, scăzînd apoi zilnic cu 100—200 mg, pînă la doza de întreținere de 200 mg/zi), regimul hiposodat este obligatoriu numai în prima săptămînă, pînă la instituirea dozei de întreținere, cînd, practic, restricția de sodiu nu mai este necesară.

Creșterea eliminării urinare a acidului uric constituie una dintre acțiunile pentru care fenilbutazona a fost introdusă în tratamentul diatezei urice, acțiunea uricozurică fiind cel puțin egală cu a celorlalte substanțe folosite în acest scop.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă inhibarea reabsorbției tubulare a acidului uric constituie, în aceste cazuri, acțiune principală, dorită, a fenilbutazonei, în schimb, la persoanele cu hiperuricemie, care urmează tratament fenilbutazonic, această acțiune poate constitui un accident terapeutic. Într-adevăr, eliminarea urinară a acidului uric și a sărurilor sale poate duce la precipitarea și cristalizarea acestora la nivelul tubului renal, realizînd nefrocalcinoza, sau la nivelul bazinetului și ureterelor, fiind astfel cauză a litiazei urinare urice.

Manifestată prin dureri difuze lombare, de intensitate mică, accentuate de eforturi sau prin dureri violente de tip colicativ, litiaza urică trebuie să constituie unul dintre elementele care trebuie avute în vedere la instituirea terapiei cu fenilbutazonă, mai ales la persoanele în vîrstă, cu afecțiuni reumatismale care necesită tratament de lungă durată.

În vederea evitării acestui accident terapeutic, respectarea regimului igienodietetic constituie un imperativ terapeutic la aceste persoane. Dieta alimentară trebuie să fie hipoproteică (fără nucleoproteine: carne, icre, pește, organe), hipolipidică, normo- sau hiperglucidică, bogată în vitamine A și B1. Alcoolul, prin capacitatea sa de a precipita în urină acidul uric și sărurile sale, se va interzice, chiar și în concentrații reduse, pe tot timpul tratamentului.

Cantitatea de lichide ingerate zilnic trebuie să fie de minimum 2l, repartizată în cîteva prize, la interval de 2—3 ore, pentru menținerea constantă a unor concentrații urinare scăzute a uraților.

Fără a se insista asupra curei cu lămîie, este bine ca pe toată durata administrării fenilbutazonei să se folosească lămîi, pentru menținerea pH urinar cît mai aproape de neutralitate.

La persoanele cu potențial litogen important, se va adăuga, pe lîngă regimul igieno-dietetic, și medicație alcalinizantă; bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu, etc., în doze moderate, care pot menține, atunci cînd sînt administrate la interval de 4—6 ore, un grad de alcalinizare a urinii, impropriu precipitării acidului uric și uraților.

Hematuria poate fi întîlnită uneori în timpul tratamentelor cu doze mari și de lungă durată cu fenilbutazonă; ea nu apare în administrăile scurte și nici în cazurile în care durata tratamentului se prelungește la 2—3 săptămîni, dar în condițiile respectării posologiei.

Acțiunea iritantă pe care o exercită fenilbutazona asupra epiteliului glomerular și a celui tubular face ca în anumite condiții, să crească permeabilitatea membranei glomerulare, permițînd, astfel, trecerea unui număr mai mare de hematii decît în mod normal în lumenul tubular, fără posibilitatea de resorbție a acestora; în plus, acțiunea iritantă pe care o exercită substanța direct asupra tubilor renali sau iritația produsă de eventualele cristale de urați asupra pereților tubulari pot să explice apariția hematuriei la persoanele care urmează tratament cu fenilbutazonă.

Cercetarea sedimentului urinar cantitativ evidențiază creșterea moderată a numărului de hematii eliminate în urina definitivă, fără însă a se constata modificări cantitative ale celorlalte componente fiziologice (leucocite, cilindri).

Dispariția hematuriei microscopice are loc la cîteva zile de la întreruperea tratamentului fenilbutazonic, ca urmare a eliminării lente a substanței. În aproximativ 72 de ore, concentrația plasmatică a substanței se reduce la jumătate din cea inițială (menținîndu-se încă în concentrații terapeutice), după

Scanned with OKEN Scanner

care începe să scadă lent pînă la eliminarea completă, care are loc după 18—21 de zile de la ultima administrare.

Intîrzierea eliminării urinare a unor substanțe medicamentoase constituie, în majoritatea cazurilor, un efect secundar nedorit al fenilbutazonei, deoarece poate favoriza instalarea intoxicației cu aceste substanțe. Astfel, prin inhibarea funcției tubulare renale pe care o produce fenilbutazona, eliminarea renală a sulfamidelor, morfinei și opiaceelor, acidului paraaminosalicilic, amidopirinei este întîrziată, cantitatea administrată fiind reținută în organism, unde poate da manifestări de supradozare.

Este de aceea, deosebit de util a se avea în vedere totdeauna substanțele medicamentoase pe care bolnavul le primește concomitent cu fenilbutazona și, în cazul în care există între ele o relație de interferență, să se reducă doza acestora la 1/3 sau 1/2 din doza inițială, pentru evitarea accidentelor toxice produse prin cumulare.

Manifestări hematologice sînt întîlnite cu frecvență mică în timpul tratamentului cu fenilbutazonă. Ele interesează, atît seria albă (ca și aminofenazona) cît și seriile roșie și trombocitară.

Leucopenia s-a citat destul de rar la persoanele tratate perioade scurte de timp cu fenilbutazonă ; după cure îndelungate, acest accident terapeutic este mai frecvent, putînd evolua pînă la *agranulocitoză,* însă și în aceste cazuri frecvența rămîne inferioară celei din timpul terapiei cu aminofenazonă.

Întreruperea tratamentului este suficientă în cele mai multe cazuri, revenirea la normal a numărului de leucocite ale seriei granulocitare făcîndu-se în timp de 1—3 săptămîni. Rareori este nevoie să se recurgă la tratament substitutiv (perfuzii de sînge sau de concentrat leucocitar), antibiotice și glucocorticoizi.

Trombocitopenia, cu sau fără manifestări hemoragice de tip purpuric, este numai în mod excepțional întîlnită în tratamentele efectuate cu fenilbutazonă. Chiar cînd apar, ele diminuează și apoi retrocedează la scurt timp de la întreruperea administrării substanței.

Anemia poate constitui expresia hemodiluției prin creșterea volemiei dar și a inhibiției eritropoezei pe care o exercită fenilbutazona. Indiferent însă de gradul diminuării eritrogenezei, niciodată scăderea numărului de hematii nu este așa de mare încît să ridice probleme de atitudine terapeutică ; în general nu se constată scăderi mai mari de 1 milion de elemente/mm^3.

Mecanismul de producere a complicațiilor hematologice ale medicației fenilbutazonice este, foarte probabil, legat de acțiunea inhibitorie-toxică asupra măduvei hematopoetice, putînd afecta toate seriile celulelor figurate ale sîngelui.

Dată fiind raritatea și intensitatea redusă a accidentelor hematologice, acestea nu au constituit obiectul unor preocupări deosebite în vederea stabilirii mecanismului intim al acțiunii deprimante pe care fenilbutazona o exercită asupra măduvei hematopoetice.

De aceea apare ca măsură de precauție efectuarea hemogramei, în special numărătoarea elementelor figurate din sîngele periferic, atît la începutul tratamentului, cît și periodic, la interval de 2—3 săptămîni ; în acest fel se va putea sesiza leucopenia (care constituie una dintre contraindicațiile substanței), cît și eventualele scăderi ale diferitelor serii de elemente figurate, ca

Scanned with OKEN Scanner

urmare a tratamentului. Scăderea leucocitelor cu mai mult de 1 000 de elemente/mm³ impune, în general, reducerea dozelor sau chiar suprimarea administrării substanței.

În aprecierea gradului de deprimare a leucopoezei trebuie însă avut în vedere faptul că, în majoritatea cazurilor, situațiile patologice pentru care s-a instituit această medicație evoluează cu leucocitoză mai mult sau mai puțin crescută. Scăderea sub 6 000 sau 5 000 de leucocite/mm³ poate fi luată în considerație, cu atît mai mult cu cît, după suprimarea administrării fenilbutazonei, substanța continuă încă un timp (1—2 săptămîni) să-și exercite, atît efectele dorite, cît și cele nedorite, în cazul nostru deprimarea eritropoezei.

Manifestările cutanate sînt estimate a apărea la aproximativ 5% dintre bolnavii care urmează tratament fenilbutazonic. Ca formă de manifestare ele sînt variate mergînd de la *erupții cutanate* maculare, papuloase, eritematoase, pruriginoase pînă la *dermatita exfoliativă;* aceasta din urmă este, din fericire, rară, fiind unul dintre accidentele terapeutice cele mai de temut ale acestei medicații.

Apariția erupțiilor cutanate poate fi legată de primele administrări, sau, din contră, ea este mai tardivă, după a doua săptămînă de tratament. De cele mai multe ori localizate, erupțiile postfenilbutazonice pot fi alteori generalizate de la început sau se pot generaliza ulterior; în cazul administrării parenterale, localizarea erupției poate să fie în jurul locului unde s-a efectuat injectarea substanței, de unde, eventual, se poate generaliza.

În mecanismul de producere a manifestărilor cutanate este incriminată hipersensibilizarea organismului la medicament. Componenta pirazolonică a structurii complexe a fenilbutazonei pare să fie partea din moleculă responsabilă de capacitatea sensibilizantă a substanței.

În cazul în care erupția cutanată este accentuată și nu are tendința spontană la involuție, atunci se va face apel la medicația antihistaminică de sinteză; în alte cazuri — rare de altfel — este necesară întreruperea după un timp a tratamentului fenilbutazonic. La reluarea administrării, manifestările cutanate nu mai apar.

Iritația locală este evidentă nu numai în cazul administrării pe cale orală a substanței, ci și în administrarea parenterală sau externă a fenilbutazonei. Astfel, la locul de injecție, în masa musculară respectivă, persistă, timp de 6—8 ore pînă la 1—2 zile, dureri de intensitate mare, care sînt supărătoare și care pot incomoda la mers și la efectuarea diferitelor mișcări. Aceasta, datorită acțiunii iritante pe care o exercită substanța asupra fibrelor musculare și a terminațiilor nervoase învecinate, pînă la resorbția completă; concentrația și cantitatea mare de fenilbutazonă care se injectează o dată (fiolele conțin 600 mg substanță activă, solvită în 5 ml) contribuie, în plus, la accentuarea iritației locale.

Folosirea căii externe nu este lipsită de dezavantajul iritației locale; astfel, administrarea fenilbutazonei în supozitoare poate fi urmată, mai ales în cazurile folosirii repetate a acestei căi, de senzația de usturime în regiunea ano-rectală, tensiune rectală și chiar de discrete sîngerări ale mucoasei anorectale. Dar toate acestea sînt de durată scurtă, dispărînd o dată cu suprimarea tratamentului pe această cale.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările neuropsihice pot apărea după tratamentele îndelungate efectuate cu fenilbutazonă în diferite forme de reumatism. De mică importanţă, ele nu ridică niciodată problema modificării posologiei sau a întreruperii administrării substanţei.

Acestea se caracterizează prin *irascibilitate, agitaţie psihomotorie* moderată, *insomnie*.

Considerate de unii autori ca fără legătură cu administrarea fenilbutazonei, este foarte probabil ca acestea să fie expresia acţiunii excitante corticale pe care o exercită substanţa ; existentă şi la ceilalţi derivaţi pirazolonici utilizaţi în terapeutică, acţiunea excitantă centrală a fenilbutazonei pare legată de apartenenţa sa la structura pirazolonică.

Asocierea cu substanţe deprimante ale sistemului nervos central neutralizează acest efect nedorit al fenilbutazonei, pe de o parte, şi acţiunea iritantă digestivă, pe de altă parte. Din acest punct de vedere, pare ca deosebit de utilă terapeutic administrarea sistematică, în cursul terapiei fenilbutazonice, a substanţelor cu acţiune sedativă nervoasă ; în acest sens, se pot folosi, atît substanţele barbiturice (Fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital), cît şi tranchilizantele sau neuroplegicele (meprobamat, diazepam, clordiazepoxid, clorpromazina etc.) în doze mici, seara la culcare sau în doze repartizate la interval de 4—6 ore, în timpul zilei.

Dintre efectele nedorite ale fenilbutazonei se menţionează *scăderea captării iodului radioactiv de către glanda tiroidă*. Trebuie avută în vedere această eventualitate la persoanele la care se efectuează explorarea radioizotopică a capacităţii funcţionale a glandei tiroide în timpul tratamentului cu fenilbutazonă, deoarece aceasta nu pare legată de hipofuncţia tiroidiană. De aceea este recomandabil ca, la persoanele la care urmează să se efectueze radioiodocaptarea, să se întrerupă administrarea fenilbutazonei cu 7—10 zile înainte, pentru a evita interpretarea unei activităţi funcţionale normale a glandei tiroide drept hipotiroidie.

S-au mai citat în literatură *tulburări de vedere* (scăderea acuităţii vizuale, diplopie) şi *tulburări funcţionale hepatice* etichetate chiar hepatită medicamentoasă, care au apărut în timpul tratamentului cu fenilbutazonă. Raritatea acestui tip de efecte secundare nedorite, pe de o parte, şi lipsa argumentelor care să ateste legătura de cauzalitate între medicament şi aceste tulburări, pe de alta, ridică problema interpretării acestora ca expresie a acţiunii toxice a fenilbutazonei ; în acest sens, este foarte important a se avea totdeauna în vedere faptul că apariţia unor tulburări morfofuncţionale *în timpul tratamentului nu înseamnă şi din cauza acestuia*.

Particularităţile metabolice ale fenilbutazonei şi în special metabolizarea sa lentă fac posibilă apariţia accidentelor terapeutice, chiar în condiţiile folosirii dozelor terapeutice.

În vederea valorificării depline a acţiunii antiinflamatoare şi antireumatică a fenilbutazonei este deosebit de necesar să se respecte indicaţiile privitoare la posologia şi modul de administrare a substanţei ; de asemenea cunoaşterea efectelor nedorite ale substanţei permite reducerea la minimum a accidentelor terapeutice, prin artificii de ordin biochimic sau farmacodinamic, conducînd, astfel, la o mai bună individualizare a tratamentului. Aceleaşi precauţii trebuie luate şi în cazurile în care se folosesc diferite medicamente

Scanned with OKEN Scanner

care conţin în formulă, pe lîngă alte substanţe, şi fenilbutazonă. Dintre acestea mai frecvent utilizate sînt asocierile :

fenilbutazonă-aminofenazonă = Alindor, Yrgapirin Reopirin şi
fenilbutazonă-izopirină = Tomanol.

CETOFENILBUTAZONA
Ketazon, Chebutan

Foarte strîns înrudită structural cu fenilbutazona, cetofenilbutazona s-a dovedit inferioară în ceea ce priveşte acţiunea analgetică-antipiretică, egală din punctul de vedere al acţiunii antiinflamatoare şi superioară acesteia în privinţa capacităţii sale antihistaminice. În practică îşi găseşte indicaţii în patologia reumatismală unde poate înlocui fenilbutazona, mai ales la persoanele la care administrarea acesteia este contraindicată.

Privită prin prisma acţiunilor principale, cetofenilbutazona nu apare, în general, superioară fenilbutazonei, în schimb efectele secundare nedorite sînt cu mult mai reduse, fiind mai bine tolerată local şi general decît aceasta. În plus, efectul său antihistaminic îi conferă cetofenilbutazonei un spectru mai larg de acţiune, efect care, însă, este puţin valorificat în terapeutică.

Accidentele terapeutice pe care le produce substanţa sînt mai rare, de intensitate mai mică şi reversibile în timp mai scurt decît cele pe care le produce congenerul său, fenilbutazona.

Manifestările digestive sînt rar întîlnite în practică, chiar în condiţiile tratamentelor cu doze mari şi de lungă durată.

Cercetările experimentale efectuate pe animal au dovedit că incidenţa eroziunilor şi ulceraţiilor mucoasei gastrice este de două ori mai mică decît a fenilbutazonei la doze egale. În patologia umană acţiunea iritantă a cetofenilbutazonei este, de asemenea, de mai mică importanţă, practic neîntîlnindu-se cazuri de intoleranţă digestivă ; mai mult chiar, substanţa este folosită la bolnavii la care continuarea tratamentului cu fenilbutazonă nu mai este posibilă, din cauza tulburărilor digestive. Rareori, după doze mari de cetofenilbutazonă bolnavii pot avea *senzaţia de arsuri epigastrice, greţuri* şi, paralel, *scade apetitul.*

În producerea lor, manifestările digestive recunosc, ca şi în cazul fenilbutazonei, un mecanism dublu : iritaţia locală gastro-duodenală, pe care o produce substanţa şi, în foarte mică măsură, un mecanism central. Intensitatea mică a iritaţiei locale şi a acţiunii excitante centrale explică toleranţa digestivă bună şi posibilitatea administrării cetofenilbutazonei chiar la persoanele cu suferinţe digestive de tip gastritic sau ulceros.

Creşterea capacităţii clorhidropeptice a sucului gastric este neînsemnată, iar mucoasa gastrică nu apare cu leziuni erozive sau ulceroase la examenul gastroscopic ; hiperemia mucoasei, care se constată în cazul administrării de lungă durată a cetofenilbutazonei, este rapid reversibilă după suprimarea tratamentului.

Administrarea după masă a comprimatelor de cetofenilbutazonă reduce mult frecvenţa şi intensitatea tulburărilor digestive ; de asemenea, reparti-

Scanned with OKEN Scanner

zarea dozei zilnice în mai multe prize, la interval de 3-4 ore, poate preveni manifestările digestive prin reducerea iritației gastroduodenale.

Medicația antiacidă, de un real folos în cursul tratamentului cu fenilbutazonă, este, în cazul administrării cetofenilbutazonei, de mai mică valoare, deoarece numai rareori se face apel la ea, și anume la bolnavii cu boală ulceroasă care se află în perioadă dureroasă. În aceste situații se folosesc preparatele coloidale de aluminiu, săruri insolubile de bismut și chiar substanțe cu acțiune anticolinergică (Probantin, Helkamon, Scobutil etc.).

De asemenea, nu apare ca necesară administrarea de sedative nervoase, deoarece componenta central nervoasă a tulburărilor digestive, pe de o parte, și acțiunea excitantă centrală pe care o exercită substanța, pe de altă parte, sînt de mică importanță, în comparație cu congenerul său.

Creșterea eliminării urinare a acidului uric constituie, poate, cel mai important efect secundar nedorit al cetofenilbutazonei. Bolnavii cu diateză urică pot prezenta, în timpul tratamentului, dureri lombare difuze sau chiar colici renale, ca urmare a formării de concrețiuni uratice la nivelul aparatului pieloureteral. Eliminarea crescută a acidului uric, atestată de prezența în sedimentul urinar a numeroase cristale de acid uric și urați, utilă în anumite situații, poate deveni dăunătoare, mai ales la persoanele cu hiperuricemie, la care se pot crea condiții favorizante ale precipitării uraților în calice sau bazinet.

Inhibarea reabsorbției tubulare a acidului uric constituie una dintre acțiunile comune aproape tuturor substanțelor cu acțiune analgetică-antipiretică, ea fiind întîlnită la derivații acidului salicilic, la indometacină, fenilbutazonă și fenacetină ; cetofenilbutazona se situează printre cele mai active substanțe uricozurice, fapt care impune prudență și supravegherea atentă a bolnavilor cu diateză urică, indiferent de indicația substanței în cazul respectiv. În acest sens, trebuie menținută o diureză suficientă de 1,5-2 1/24 de ore, pe toată durata tratamentului ; apele minerale alcaline, mai ales cele care conțin litiu, sînt cele mai recomandabile, atît pentru acțiunea diuretică, cît și pentru capacitatea lor de a menține în soluție sărurile acidului uric, împiedicînd, astfel, precipitarea și cristalizarea lor la nivelul calicelor și bazinetului. Cura de lămîie este utilă la bolnavii hiperuricemici pentru aceleași motive ca și apele minerale alcaline.

În cazurile în care indicațiile dietetice nu sînt suficiente, se poate face apel la medicația alcalinizantă a urinii, mai des folosiți fiind bicardonatul de sodiu și citratul de sodiu, în doze moderate, repartizate la interval de 3-4 ore. Alcoolul, sub orice formă și în orice concentrație, este contraindicat pe toată durata tratamentului, deoarece are mare capacitate de precipitare a acidului uric și sărurilor sale.

Manifestările hematologice sînt rar întîlnite și de mică intensitate, niciodată nu ajung însă la gradul celor produse de fenilbutazonă. Cercetările efectuate pe animal au demonstrat că cetofenilbutazona are o slabă acțiune deprimantă asupra măduvei hematogene și produce accidente hemotologice de două ori mai rar decît congenerul său. *Trombocitopenia* și *anemia* au fost întîlniite în practică numai în mod excepțional ; *leucopenia*, mai frecventă decît celelalte două tulburări, este, totuși, lipsită de gravitate, deoarece nu evoluează spre agranulocitoză, cum se întîmplă în timpul tratamentului cu

Scanned with OKEN Scanner

fenilbutazonă. După suprimarea, chiar și pentru cîteva zile, a administrării cetofenilbutazonei, numărul elementelor figurate din sîngele periferic revine la normal.

Cu toată lipsa de gravitate a accidentelor hematologice, nu este lipsită de valoare practică efectuarea hemogramei la începutul tratamentului și apoi periodic, pentru a putea sesiza eventualele scăderi importante ale numărului elementelor figurate și a modifica posologia.

Manifestările cutanate sînt întîlnite numai în mod excepțional, caracterizate prin *erupții cutanate* eritematoase, papuloase, pruriginoase, urticariene puțin importante și care dispar repede, chiar în condițiile continuării tratamentului.

Dată fiind acțiunea antihistaminică crescută pe care o exercită substanța, este explicabilă raritatea manifestărilor cutanate, al căror mecanism de producere este alergic.

Acțiunea iritantă locală este evidentă, atît asupra mucoasei gastroduodenale, în cazul administrării orale a cetofenilbutazonei, cît și asupra mucoasei rectale, cînd se folosesc supozitoare, și asupra musculaturii striate, în situațiile în care substanța se administrează pe cale intramusculară.

Concentrația mare a substanței (1 000 mg / 5 ml), pe de o parte, și acțiunea iritantă locală, pe de alta, explică durerile care apar la locul de injecție și care persistă cîteva ore după aceea. În vederea reducerii iritației locale, soluției de cetofenilbutazonă, preparată pentru administrare intramusculară, i se adaugă, în procesul de fabricație, un anestezic local — mezocaină, în cantitate de 50 mg pentru fiecare fiolă de 5 ml. Schimbarea frecventă a locului de injecție este o măsură recomandabilă, deoarece reduce numărul de injecții efectuate în aceeași masă musculară.

Iritația mucoasei rectale este constatată mai ales la începutul tratamentului, la bolnavii cu hemoroizi, cu tromboflebită hemoroidală sau la persoanele cu procese inflamatoare anorectale (la cei care fac clisme repetate, cei care folosesc des supozitoare cu glicerină etc.). La aceștia, după introducerea supozitorului, pot apărea tenesme rectale, iritația mucoasei și a musculaturii rectale, putîndu-se solda cu eliminarea supozitorului. Pentru a evita acest incident, este recomandabil ca bolnavii să respecte poziția culcat timp de 10—15 minute după administrarea supozitorului, timp suficient pentru topirea excipientului gras și eliberarea substanței active în rect, de unde este repede resorbită.

Retenția hidrosalină se poate produce în cursul tratamentelor de lungă durată cu cetofenilbutazonă, însă mai rar decît după administrarea de fenilbutazonă. De cele mai multe ori, retenția de apă este remarcată cu ocazia cîntăririi bolnavului, cînd se constată creșterea în greutate nejustificată, fără să fie vorba de vreun efect anabolizant ; în plus, uneori, apar edeme discrete retromaleolare.

Mecanismul de producere a retenției de apă este comun cu cel al fenilbutazonei. Structura chimică foarte apropiată face ca aceste două substanțe să se comporte în mod asemănător la nivelul tubului renal ; stimularea retroresorbției tubulare a sodiului are ca urmare creșterea resorbției de clor și de apă. Creșterea moderată a volemiei expune la accidente cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă) sau neurologice (edem cerebral), numai în mod excepțional.

Scanned with OKEN Scanner

Rareori este nevoie de administrarea de diuretice pentru contracararea efectului antidiuretic al cetofenilbutazonei ; se pot folosi, pentru aceasta, furosemidul (Lasix), triamterenul (Teriam) și chiar hidroclorotiazida (Nefrix), în cure de 2—3 zile, întrebuințînd doze medii de substanță.

Manifestările neurologice sînt numai în mod excepțional întîlnite în practică. De cele mai multe ori, acțiunea excitantă centrală a cetofenilbutazonei se traduce prin crearea unei stări de bine, fără a se ajunge la agitația psihomotorie pe care o produce fenilbutazona. De aceea nu apare necesară folosirea substanțelor cu acțiune deprimantă centrală.

Intoxicația cu cetofenilbutazonă se poate realiza în aceleași circumstanțe ca și pentru fenilbutazonă, date fiind caracteristicile metabolice comune ale celor două substanțe. Eliminarea lentă creează posibilitatea producerii intoxicației chiar în condițiile utilizării dozelor terapeutice ; din acest punct de vedere, schema de tratament cea mai adecvată este aceea a reducerii progresive a dozelor, astfel încît după 7—10 zile să se ajungă la doza de întreținere care, în general, este jumătate sau chiar o treime din cea inițială. Administrarea intermitentă, cîte 5 zile pe săptămînă, cu 2 zile pauză, apare ca justificată, atît sub aspect terapeutic, cît și toxicologic.

Intoxicația prin supradozare (mai mult de 1 g/zi pe cale parenterală și 1,5 g *per os*) este rar întîlnită în condițiile în care s-au stabilit cu precizie dozele terapeutice.

OXIFENILBUTAZONA
Tanderil

Cu toate că nu este evident superioară fenilbutazonei din punctul de vedere al acțiunii analgetice-antipiretice-antireumatice, utilizarea terapeutică a oxifenilbutazonei, se datorește faptului că reprezintă un metabolit al fenilbutazonei, care, după unii autori, este, cel puțin în parte, responsabil de acțiunea acesteia.

Dacă din punctul de vedere al acțiunilor principale, oxifenilbutazona nu are avantaje nete față de fenilbutazonă, în schimb efectele secundare nedorite sînt de intensitate mai mică și apar cu frecvență mai redusă. În esență, ele sînt comune celor două substanțe, cu mici deosebiri cantitative. Astfel *iritația digestivă* este mai redusă, iar hemoragiile digestive medicamentoase sînt întîlnite numai în mod excepțional. *Efectul uricozuric* se situează ca intensitate între fenilbutazonă și cetofenilbutazonă, ceea ce impune prudență în utilizarea substanței la bolnavii cu diateză urică.

Accidentele hematologice sînt asemănătoare cu cele produse de fenilbutazonă, însă cele *cutanate* apar mai rar ; aceasta — poate — datorită acțiunii antihistaminice mai puternice decît a acesteia, însă inferioare celei pe care o exercită cetofenilbutazona.

Capacitatea de *retenție hidrosalină* și *acțiunea excitantă a sistemului nervos central* sînt egale ca intensitate cu ale fenilbutazonei, ceea ce impune aceleași măsuri de prevedere (regim hiposodat și asocierea medicației sedative nervoase).

Oxifenilbutazona are aceleași particularități metabolice ca și fenilbutazona, conferite de structura chimică foarte apropiată, ceea ce creează posi-

Scanned with OKEN Scanner

bilitatea producerii intoxicației chiar în condițiile respectării posologiei, pe de o parte, și ale folosirii intermitente, 4—5 zile pe săptămînă, pe de alta.

Experiența viitoare va permite aprecieri asupra eficacității terapeutice și va stabili locul pe care oxifenilbutazona îl ocupă în arsenalul terapeutic antireumatic modern.

INDOMETACINA
Indocid, Amuno

Derivat de indol și triptofan, sintetizat în anul 1962, indometacina [(acid cloro-4-benzoil)-1-metoxi-5-metil-2-indol-3-acetic] a intrat repede în arsenalul terapeutic modern, date fiind acțiunile sale: antiinflamatoare, antipiretică și analgezică, superioare substanțelor analgetice-antipiretice folosite pînă în prezent.

Administrarea orală și (sau) rectală contribuie la creșterea valorii sale terapeutic modern, date fiind acțiunile sale: antiinflamatoare, antipiretică și potențare a substanțelor antireumatice permite reducerea dozelor din fiecare în parte, ceea ce are importanță deosebită pentru reducerea efectelor lor secundare nedorite.

Datele de literatură, în special din ultimii 5 ani, permit o serie de concluzii cu valoare statistică interpretativă asupra accidentelor terapeutice induse de tratamentul cu indometacină. Dintre acestea, cele mai importante sînt: tulburările digestive, neuropsihice, renale, hematologice și manifestările alergice.

Tulburările digestive constituie cele mai frecvente efecte secundare nedorite ale tratamentului oral cu indometacină. Statisticile, totalizînd un număr mare de bolnavi, de ordinul miilor, estimează la aproximativ 2,5—3,2% proporția de accidente digestive induse de această substanță, atunci cînd se folosește calea orală, și de aproximativ 2 ori mai rare în cazul administrării intrarectale.

Bolnavii care primesc acest tratament se plîng cel mai frecvent de *scăderea apetitului,* care poate evolua pînă la *anorexie, grețuri, vărsături, dureri în etajul superior abdominal* cu maximum de intensitate în epigastru. Aceste tulburări erau mult mai frecvente în primii ani care au urmat introducerii indometacinei în terapeutică, perioadă în care substanța era condiționată în tablete; începînd cu anul 1965, cînd tabletele au fost înlocuite cu capsulele, incidența manifestărilor digestive a scăzut simțitor. Cu toate acestea, ele se întîlnesc și astăzi, putîndu-se produce ocazional, cel mai des scăzînd în intensitate și chiar dispărînd în cazurile în care se reduce doza zilnică. De asemenea, la scăderea intensității acestor tulburări contribuie, în foarte mare măsură, administrarea preparatului după masă; din contră, administrarea pe stomacul gol a indometacinei produce, în mod sistematic, epigastralgii, grețuri sau vărsături.

Mecanismul de producere al tulburărilor digestive menționate este de tip iritativ; responsabilă de acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice este întreaga structură chimică a indometacinei. Cercetările chimice efectuate în vederea reducerii acțiunii iritante digestive au rămas fără rezultat, diferitele modificări și substituiri chimice nefiind capabile să reducă efectul iritant. De

Scanned with OKEN Scanner

altfel, în favoarea acestui mecanism pledează şi faptul că administrarea indometacinei după masă sau asociată cu o substanţă (sau un amestec de substanţe) cu acţiune antiacidă, incidenţa şi intensitatea greţurilor, vărsăturilor şi epigastralgiilor sînt mult reduse. În cazul folosirii antiacidelor, este recomandabil ca acestea să fie fără sodiu ; nu se va folosi bicarbonatul de sodiu, deoarece poate favoriza tendinţa la retenţie hidrosalină a acestei substanţe.

În privinţa folosirii antiacidelor ca medicaţie protectoare a mucoasei gastrice faţă de acţiunea iritantă a indometacinei, s-au adus o serie de obiecţii în legătură cu posibilitatea mascării dezvoltării unor accidente digestive mai grave (ulcere gastrointestinale, perforaţii). Totuşi, folosite cu prudenţă, substanţele antiacide de tip neutralizant (sărurile insolubile de magneziu, de calciu, de bismut, compuşii de aluminiu) sînt de un real folos în cazurile în care este absolut necesară administrarea indometacinei în doze care produc iritaţie digestivă.

Colicile intestinale şi accelerarea tranzitului intestinal se întîlnesc cu frecvenţă puţin inferioară greţurilor, vărsăturilor şi epigastralgiilor. Spre deosebire de acestea, colicile intestinale pot apărea imediat sau la cîteva ore de la administrarea preparatului ; în primul caz este vorba de acţiunea iritantă pe care o exercită substanţa neabsorbită încă asupra mucoasei intestinului subţire, iar în al doilea caz de iritaţia intestinală produsă de cantitatea de substanţă care se elimină, după resorbţie, pe cale digestivă (aproximativ 1/3 din doza de indometacină administrată se elimină prin tubul digestiv). Diareea, în general, apare după cîteva zile de la începerea tratamentului şi durează 1—2 zile după oprirea administrării indometacinei (perioadă corespunzătoare eliminării substanţei, care este de circa 24 de ore).

Ulcere gastrointestinale, hemoragii digestive şi perforaţii au fost semnalate cu o frecvenţă medie de 2%. Dacă frecvenţa şi intensitatea tulburărilor digestive de tip greţuri, vărsături, diaree, epigastralgii şi colici intestinale sînt în legătură cu dozele folosite, în cazul accidentelor digestive grave (ulcere, perforaţii, hemoragii), factorul responsabil îl constituie durata tratamentului ; frecvenţa ulcerelor postindometacinice nu este în funcţie de dozele folosite, ele fiind semnalate chiar după doze moderate, dar administrate timp îndelungat.

Manifestările clinice care atrag atenţia asupra acestor grave accidente terapeutice sînt :

a) durerile epigastrice care au caracteristicile durerilor ulceroase (ritmicitate, periodicitate diurnă, diminuarea sau dispariţia lor prin administrarea de substanţe antiacide sau prin ingerarea de lapte etc.) ;

b) colici abdominale de intensitate mare, însoţite, de cele mai multe ori, de diaree ;

c) hemoragii digestive (hemoragii oculte, rectoragii, melenă, hematemeză) permanente sau intermitente ;

d) tabloul clinic dramatic al perforaţiei gastrointestinale (cazuri întîlnite în mod excepţional în literatură).

În interpretarea corectă a incidenţei accidentelor terapeutice grave induse de indometacină, trebuie să se ţină seama de o serie de factori dintre care mai importanţi sînt :

Scanned with OKEN Scanner

— preexistența unei suferințe gastroduodenale de tip ulceros sau colitic cronic la bolnavii care urmează acest tratament. În acest sens, cercetarea retrospectivă, efectuată la un număr mare de bolnavi cu acest tip de accidente, a evidențiat existența unei anamneze și chiar a manifestărilor clinice de boală ulceroasă care au precedat tratamentul respectiv, dar care au fost ingnorate sau interpretate eronat ;

— contribuția celorlalte tratamente cu potențial ulcerigen (fenilbutazona, derivații acidului salicilic, glucocorticoizii), efectuate simultan sau separat ; dacă sînt autori care contestă valoarea terapeutică a asocierii indometacinei cu celelalte substanțe cu acțiune antireumatică-antiinflamatoare în schimb în privința potențării efectelor secundare nedorite (în special a celor digestive, ulcerigene) există o accepție unanimă : susceptibilitatea particulară a unor bolnavi la acțiunea iritantă digestivă a unor substanțe medicamentoase, predispoziție care poate fi sau nu intuită sau prevăzută ;

— coincidența acestor tulburări digestive cu tratamentul respectiv (în acest sens sînt cunoscute cazuri în care perforația sau hemoragia digestivă a constituit prima sau singura manifestare a ulcerului gastroduodenal).

Apariția tulburărilor digestive de tip iritativ (grețuri, vărsături, epigastralgii, diaree), nu necesită suprimarea tratamentului cu indometacină, ci numai reducerea dozei ; în schimb, apariția hemoragiilor, a ulcerului sau perforației impune oprirea imediată a administrării substanței.

În vederea reducerii la minimum a accidentelor digestive este recomandabil să se facă o anamneză corectă, insistîndu-se în mod special asupra manifestărilor de tip ulceros ; în cazurile în care există suspiciune în acest sens și mai ales la bolnavii la care se ia în discuție recomandarea unui tratament de lungă durată, examenul radiologic al tubului digestiv devine absolut necesar. De asemenea, apare ca logică începerea tratamentului cu indometacină cu doze progresive, începînd cu 25—50 mg pe zi, fracționate în cîteva prize (corespunzînd dozajului de 25 mg pe capsulă) și crescînd în funcție de toleranța digestivă pînă la 100 mg/zi ; dozele mai mari (150—200 mg/zi) se vor recomanda numai în cazuri bine definite, la bolnavii cu o bună toleranță digestivă.

Constatarea că frecvența și intensitatea tulburărilor digestive sînt mult mai mici în cazul folosirii indometacinei pe cale intrarectală, în comparație cu administrarea orală, a dus, pe de o parte, la reevaluarea substanței în ierarhia substanțelor antiinflamatoare-antireumatice, iar pe de alta la contraindicarea formală a indometacinei pe cale orală la bolnavii ulceroși, colitici, ca și la cei cu suferințe gastrointestinale cronice.

Reducerea la jumătate a incidenței accidentelor digestive și la a 5-a parte a celor neurosenzoriale a permis stabilirea unor noi scheme terapeutice și prelungirea duratei tratamentului cu indometacină. Astfel, în poliartrita reumatoidă doza zilnică de 150—200 mg poate fi repartizată în două prize a cîte 25—50 mg (1—2 capsule), administrate *per os*, iar restul de 50—100 mg poate fi dată pe cale rectală, în supozitoare. În tratamentul gutei acute, doza zilnică de 200 mg repartizată în 3 prize (la prînz și seara cîte 50 mg, iar la culcare un supozitor de 100 mg), poate fi astfel administrată timp de cîteva zile, pînă la dispariția manifestărilor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Acest mod de administrare, pe lîngă avantajul unei mai bune toleranțe digestive, asigură menținerea unor concentrații sanguine eficiente, ceea ce contribuie la creșterea valorii terapeutice a substanței. După administrare orală, concentrațiile sanguine se mențin constant crescute, timp de 2—4 ore, după care scad repede, din cauza difuziunii rapide în țesuturi, astfel încît după 7—8 ore acestea sînt neglijabile.

Spre deosebire de resorbția intestinală care este cvasicompletă, resorbția rectală a indometacinei este inegală, neuniformă ; nu se ajunge practic, niciodată la concentrații egale cu cele realizate în urma administrării orale, dar scăderea concentrației sanguine se face mai lent, rămînînd însă în limite suficiente să asigure eficiența terapeutică timp de circa 12 ore, astfel încît cele două prize din timpul zilei — administrate oral — asigură menținerea concentrațiilor sanguine terapeutice în timpul zilei, iar cantitatea de substanță activă resorbită pe cale rectală din supozitorul administrat la culcare acoperă perioada noctură pînă la priza orală de a doua zi.

Pe lîngă acțiunea iritantă gastrointestinală redusă, calea rectală permite completarea posologiei orale, fără creșterea corespunzătoare a efectelor secundare nedorite. În acest sens se consideră că dozele de indometacină administrate pe cale rectală trebuie să fie de două ori mai mari decît cele orale, pentru obținerea aceluiași efect terapeutic.

Calea rectală, pe lîngă numeroasele avantaje, are, însă, dezavantajul acțiunii iritante locale pe care o produce substanța activă asupra mucoasei anorectale. Aceasta se traduce prin : *tenesme rectale, prurit anal, senzația de arsuri anorectale, incontinență a sfincterul anal, hemoragii rectale.* Se estimează că manifestările de intoleranță locală după administrarea rectală a indometacinei sînt de aproximativ 25%, ceea ce înseamnă că un sfert dintre bolnavii care primesc medicamentul pe această cale au, în grade diferite, tulburări anorectale. Și aici, ca și în cazul iritației segmentelor superioare ale tubului digestiv, tulburările anorectale sînt favorizate de existența unor procese iritative locale și a hemoroizilor ; de asemenea tulburările sînt mai supărătoare la persoanele în vîrstă și la cele cu constipație cronică produsă prin deschezie rectală. Cercetarea mucoasei rectale cu ajutorul rectoscopului, ca și analiza scaunului (mascroscopică, microscopică și biochimică) nu au evidențiat modificări patologice.

Cercetările efectuate în vederea aprecierii cît mai corecte a acțiunii iritante anorectale, produsă de indometacină, cînd aceasta este administrată intrarectal, au demonstrat buna toleranță a supozitoarelor placebo, ca și a numeroase alte substanțe utilizate curent pe această cale.

Urmărirea regulată a scaunului, ca și cercetarea hemoragiilor oculte, are mare valoare practică, întrucît permite, în numeroase cazuri, sesizarea unor accidente digestive rămase fără traducere clinică pe plan subiectiv. Procedînd astfel, nu mai este nevoie să se recurgă la examene biochimice care deseori pot preta la erori.

Manifestările neurologice au fost semnalate în cursul tratamentului cu indometacină, mai ales în cazurile în care aceasta se administrează timp îndelungat. Variate ca formă de manifestare și intensitate, acestea se pot traduce prin : *cefalee, amețeli, stare de rău general, somnolență, torpoare, stări depresive, halucinații* și chiar *psihoze* care pot conduce pînă la *tentative de sinuci-*

Scanned with OKEN Scanner

dere ; deseori s-au produs *convulsii tonicoclonice* care prezintă aspectul de crize comiţiale.

Aceeaşi constatare este valabilă, ca şi în cazul tulburărilor digestive induse de tratamentul cu indometacină, şi anume că administrarea pe cale rectală reduce de o manieră importantă intensitatea şi frecvenţa tulburărilor neuropsihice (ca şi a celor neurosenzoriale de altfel).

Cefaleea, care constituie unul dintre cele mai supărătoare efecte secundare nedorite de tip neurologic şi greu de suportat de către bolnav, scade mult în intensitate o dată cu reducerea dozelor şi dispare destul de repede după întreruperea tratamentului. Încercările efectuate în vederea creşterii toleranţei au arătat că administrarea de cafeină şi de substanţe antiserotoninice (Deseril, Metisergid) scad simţitor intensitatea cefaleei în cazurile în care reducerea posologiei sau suprimarea tratamentului cu indometacină nu este posibilă. În general, însă, cefaleea nu apare dacă dozele sînt crescute progresiv, ajungîndu-se, după un timp de 6—7 zile, la doza terapeutică ; fragmentarea dozei zilnice în cel puţin 3 prize contribuie şi mai mult la scăderea acestui efect nedorit.

Mecanismul de producere a cefaleei se pare că este legat de acţiunea directă a substanţei asupra celulelor sistemului nervos central ; dispariţia rapidă a cefaleei după întreruperea tratamentului sprijină această interpretare, eliminarea substanţei făcîndu-se aproape complet în 24 de ore. Administrarea în doze progresive permite instalarea unei toleranţe (numai în ceea ce priveşte acest efect nedorit al substanţei), ceea ce face ca bolnavul să suporte ulterior dozele terapeutice fără nici o supărare.

Mecanismul de producere a tulburărilor complexe neuropsihice nu este elucidat ; din cercetările de pînă acum, reiese că acestea constituie expresia clinică a acţiunii toxice directe a indometacinei asupra creierului, atît asupra scoarţei cît şi asupra centrilor subcorticali. Faptul că bolnavii care urmează acest tratament fac tulburări psihice de tip depresiv, şi accese convulsive de tip epileptic atestă sediul cortical al acestei acţiuni toxice ; accentuarea, atît ca frecvenţă, cît şi ca intensitate, a semnelor extrapiramidale ale parkinsonienilor sugerează că acţiunea toxică-iritantă a substanţei se exercită şi asupra corpilor striaţi. Astfel, indometacina apare ca o substanţă cu importantă acţiune iritantă cerebrală, acţiune care apare ca efect secundar nedorit, ce trebuie avut întotdeauna în vedere, cînd se recomandă acest tratament la bolnavii cu diferite tulburări psihice (în special cele de tip depresiv) şi la cei cu epilepsie sau parkinsonism, la care, deseori, se produce accentuarea tulburărilor preexistente.

Tulburările funcţionale renale au fost semnalate uneori în timpul tratamentului cu indometacină ; deoarece acestea numai rareori au expresie clinică, pot trece neobservate sau necorelate cu această medicaţie. Hematurie, retenţie azotată şi uneori edeme pot apărea ca urmare a administrării de lungă durată a acestei substanţe în diferitele forme de reumatism.

Hematuria constituie, foarte probabil, urmarea acţiunii iritante pe care o exercită indometacina asupra epiteliului glomerular, care, astfel, permite trecerea unor cantităţi mai mari de hematii decît în mod normal, ca şi asupra epiteliului tubular, care nu mai poate resorbi aceste hematii. Importanţa hematuriei este variabilă, rămînînd însă totdeauna microscopică fiind decelată

Scanned with OKEN Scanner

astfel numai la examenul microscopic al urinii. La foarte scurt timp după întreruperea tratamentului, hematuria dispare, putînd însă reapărea la reluarea administrării substanței. Totuși, niciodată numărul hematiilor eliminate prin urină nu este așa de mare încît să impună contraindicarea acestei medicații (în general nu depășește 3 000—5 000 de elemente/min.).

Edemele care au fost constatate uneori în timpul tratamentului cu indometacină au fost interpretate ca fiind fără legătură cu această substanță. De altfel, cînd se definește valoarea terapeutică a acestei medicații se specifică faptul că substanța nu are acțiune asupra metabolismului hidroclectrolitic. Cu toate acestea, cazurile din literatură în care au apărut edeme în timpul tratamentelor de lungă durată par să fie secundare administrării indometacinei. Și acest fapt poate fi explicabil prin acțiunea iritativă pe care o exercită această substanță asupra activității tubulare : stimularea resorbției de sodiu și consecutiv de apă. (De altfel în biologie, în general, și în medicină, în special, această modalitate de răspuns la diferiții factori iritativi-toxici din mediu este frecvent întîlnită și anume : inițial stimularea activității funcționale, apoi — în funcție de intensitatea agresiunii — alterarea funcțională și chiar structurală-organică.)

Retenția azotată pe seama creșterii azotului neproteic, constatată la unii bolnavi, poate fi expresia aceluiași proces iritativ tubular cu hiperactivitate funcțională, în sensul creșterii cantității de uree resorbită tubular. Merită, însă, semnalat faptul că unii autori au remarcat reducerea proteinuriei din unele nefropatii grave, în care indometacina s-a administrat pentru acțiunea sa antiinflamatoare.

Cercetările experimentale, efectuate la animal, au demonstrat că, chiar după administrări numeroase, nu se produce nici o modificare funcțională renală, atît sub raportul filtrării glomerulare și funcțiilor tubulare, cît și al fluxului sanguin intrarenal.

Indiferent dacă hematuria, retenția azotată și edemele constituie accidente care apar în timpul sau din cauza tratamentului cu indometacină, este prudent să nu se folosească această medicație, sau să se prescrie cu circumspecție la bolnavii cu insuficiență renală.

Accidentele hematologice au fost constatate uneori după administrarea indometacinei, dar numai rareori au fost de gravitate mare. Ele, de cele mai multe ori, constituie constatări făcute cu ocazia examenelor curente hematologice, fără să aibă traducere pe plan clinic.

Leucopenia se instalează de regulă după tratamente îndelungate și repetate, fapt care ridică problema mecanismului toxic în producerea sa. Dacă scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic este, în general, nesemnificativă, sînt unele cazuri în care scăderea este importantă, leucopenia afectînd predominant sau chiar exclusiv elementele granulocitare. Cu toate acestea, granulocitopeniile — chiar cînd ating valori importante — sînt rapid reversibile după întreruperea tratamentului.

Trombocitopenia poate fi constatată numai la examenul sîngelui periferic sau, din contră, poate avea expresie clinică, manifestată prin sindrom hemoragipar. Apariția elementelor purpurice, ca și scăderea numărului de trombocite din sîngele periferic reprezintă exteriorizarea, pe plan clinic și hematologic, a acțiunii toxice pe care indometacina o exercită asupra măduvei hematogene ;

Scanned with OKEN Scanner

scăderea capacității trombocitoformatoare a megacariocitelor nu este alterată, tulburarea principală fiind reprezentată de deprimarea megacariogenezei. Ca și în cazul granulocitopeniei, sindromul hemoragipar și tromocitopenia diminuează și apoi dispar în timp relativ scurt de la întreruperea administrării substanței, fără să fie nevoie de un tratament special pentru aceasta.

Ca o remarcă generală, trebuie menționat faptul că citopeniile medulosanguine grave sînt întîlnite numai în mod excepțional.

S-a constatat, de asemenea, că în timpul tratamentului cu indometacină activitatea fibrinolitică a sîngelui este crescută.

Manifestările alergice au fost întîlnite cu frecvență mai mare decît cele renale și hematologice, însă numai de foarte puține ori acestea sînt de intensitate mare, astfel încît să necesite, pe lîngă suprimarea tratamentului și medicație specială. Dintre acestea, mai importante sînt: *erupțiile cutanate,* diferite ca formă de manifestare și ca intensitate (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase), *edemul Quincke* etc. Dacă acestea nu constituie elemente care să scadă valoarea terapeutică a indometacinei, în schimb *manifestările de tip astmatiform* sau chiar declanșarea adevăratelor *accese de astm bronșic* la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice sau la astmatici limitează mult utilizarea sa terapeutică.

În mecanismul de producere a manifestărilor alergice participă, pe de o parte, structura chimică în totalitate, iar pe de alta, capacitatea indometacinei de a stimula eliberarea endogenă de histamină; în acest sens trebuie interpretată marea incidență a accidentelor alergice la persoanele cu manifestări de sensibilizare la diferite substanțe medicamentoase (în special la acidul salicilic și derivații săi) și la cele cu antecedente alergice.

Dacă erupțiile cutanate, edemul Quincke diminuează și dispar destul de repede după suprimarea tratamentului, numai uneori fiind nevoie de medicație antihistaminică și antialergică, în schimb accesele de dispnee paroxistică necesită medicație activă antiastmatică. Aceasta va fi bronhiolospasmolitică (teofilina și derivații, izoprenalina), sedativă și — în funcție de caz — antisecretorie. Întrucît, de cele mai multe ori, bronhiolospasmul constituie componenta importantă a obstrucției bronșice indusă de indometacină, este logic ca medicația principală a acestui accident terapeutic să vizeze suprimarea spasmului musculaturii netede a aparatului bronhobronhiolic. În acest sens se vor folosi derivați de teofilină (Miofilin, Teoglucin), intravenos, sau izoprenalina (Bronhodilatin), pe cale respiratorie, în aerosoli, ambele căi avînd avantajul instalării rapide a acțiunii.

În vederea evitării efectelor secundare nedorite legate de capacitatea indometacinei de a declanșa, accentua sau întreține diferitele manifestări alergice, este recomandabil ca înainte de recomandarea acestei medicații să ne informăm asupra preexistenței unor asemenea manifestări la bolnavul respectiv; se impune mult discernămînt în stabilirea indicațiilor terapeutice ale indometacinei, mai ales la bolnavii la care acțiunea antireumatică, antiinflamatoare și analgetică sînt de un real folos, dar care au și diferite manifestări de sensibilizare. În acest sens, se consideră că astmul bronșic și alergia la medicamentele care conțin acid salicilic și derivații acestuia contraindică formal administrarea indometacinei.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările neurosenzoriale au fost semnalate în timpul tratamentelor îndelungate cu indometacină. Dintre acestea, mai importante sînt cele *auditive* (ţiuituri în urechi şi acufene) şi *vizuale* (diferite tulburări de vedere care pot evolua de la scăderea acuităţii vizuale pînă la halucinaţii). Examenele complementare nu decelează modificări perceptibile ale sensibilităţii auditive ; în schimb, la examenul fundului de ochi se constată papilele palide, iar corneea poate prezenta zone mai mult sau mai puţin limitate de opacifiere.

Pe lîngă componenta toxică nervoasă nespecifică, în explicarea acţiunii tulburărilor neurosenzoriale auditivo-vizuale mai intervine şi acţiunea directă pe care indometacina o exercită asupra aparatului de percepţie auditivă, ca şi asupra corneei şi nervului optic. Faptul că paloarea papilei optice se caracterizează prin contur papilat net delimitat atestă interesarea primitivă a nervului optic şi nu secundară tulburărilor de irigare retiniană din cadrul hipertensiunii arteriale sau insuficienţei circulatorii cerebrale cronice. Cu tot tabloul clinic subiectiv şi obiectiv, care denotă o anumită gravitate, modificările vizuale sînt reversibile după întreruperea tratamentului în timp relativ scurt.

În vederea sesizării apariţiei precoce a tulburărilor corneo-retiniene, este recomandabil ca în timpul tratamentelor de durată mai lungă să se cerceteze acuitatea vizuală, papila optică şi corneea, pentru a se suprima (pentru un timp sau definitiv) administrarea substanţei.

Dintre celelalte accidente medicamentoase imputabile tratamentului cu indometacină, în literatura medicală, au mai fost semnalate : *hiperglicemia cu glicozurie*, care apare episodic, mai mult în legătură cu dozele mari decît cu durata tratamentului, *alopecia*, *icterul*. Fiind rare şi de durată şi intensitate redusă, aceste efecte secundare nedorite nu au făcut încă obiectul unor cercetări în vederea stabilirii mecanismului lor de producere.

Spre deosebire de toate celelalte substanţe antiinflamatoare folosite în terapeutică, indometacina nu interferează cu acţiunea substanţelor anticoagulante orale, atunci cînd sînt administrate concomitent.

Dintre dezavantajele indometacinei, trebuie reţinute două mai importante, şi anume :

a) posibilitatea suprimării simptomatologiei clinice a unor boli infecţioase (prin acţiunea antiinflamatoare, antipiretică şi analgetică), fără să influenţeze însă evoluţia bolii ;

b) eventualitatea mascării simptomelor ulcerului gastroduodenal, care poate evolua neobservat spre perforaţie.

Cu toate că nu există date evidente care să ateste vreun efect toxic pe care indometacina îl exercită asupra produsului de concepţie, este prudent ca în perioada de graviditate să nu se administreze medicamentul ; de asemenea în timpul alăptării este posibil ca, datorită gustului neplăcut al indometacinei din laptele mamei, copilul să refuze sînul şi să forţeze în mod nejustificat ablactarea.

În vederea valorificării depline a acţiunii antiinflamatoare, antireumatică, antipiretică şi analgetică a indometacinei este necesară respectarea unor principii generale de tratament, dintre care mai importante sînt :

— Efectele secundare nedorite, în special cele iritative digestive şi cele neuropsihice, sînt mai frecvente şi de intensitate mai mare după administrarea

Scanned with OKEN Scanner

orală a substanței ; de cele mai multe ori, însă, acestea sînt mai mult supărătoare pentru bolnav decît grave.

— Administrarea rectală a indometacinei reduce mult incidența manifestărilor digestive, dar, la rîndul său, nu este lipsită de accidente terapeutice ; în plus, calea rectală nu este suficientă pentru a asigura menținerea constantă a unor concentrații sanguine eficiente terapeutic. Doza de substanță administrată rectal trebuie să fie dublă față de cea orală, pentru a fi eficientă.

— Indiferent de forma de manifestare clinică, subiectivă sau obiectivă, efectele secundare nedorite induse de tratamentul cu indometacină depind, pe de o parte, de teren (digestiv, alergic, psihic), iar pe de alta de posologie și durata tratamentului. Reducerea dozei zilnice este urmată de scăderea importantă a incidenței manifestărilor iritativ-toxice ale substanței.

— Creșterea progresivă a dozei zilnice — începînd cu 25—50 mg și ajungînd, după o săptămînă, la doza zilnică terapeutică care nu trebuie să fie mai mare de 150 mg decît în cazuri cu totul excepționale sub aspect al necesităților, cît și al toleranței — constituie conduita terapeutică cea mai corespunzătoare.

Asocierea administrării orale cu cea rectală este de un real folos, atît din punctul de vedere al acțiunii terapeutice (asigură prelungirea efectului și în cursul nopții), cît și din punctul de vedere al efectelor nedorite care sînt cu mult mai reduse.

FENACETINA

Cu toate că nu este sub nici un aspect superioară substanțelor folosite curent în terapeutică pentru acțiunea lor antipiretică, analgetică, antiinflamatorie și antireumatică, fenacetina se bucură încă de o amplă utilizare terapeutică. Aproape majoritatea preparatelor antinevralgice au în compoziția lor diferite cantități de fenacetină, de la 0,15 g pînă la 0,25 g ; în multe țări există chiar preparate oficinale care conțin pe comprimat cîte 0,30 g substanță activă.

Cercetările moderne de biochimie, fiziopatologie, farmacologie și toxicologie au adus o serie de date noi, care contribuie la lămurirea a numeroase aspecte legate de utilizarea terapeutică a fenacetinei. În măsura elucidării mecanismelor care stau la baza accidentelor terapeutice induse de această substanță, folosirea fenacetinei începe să se restrîngă, însă, din păcate, este încă departe timpul cînd se va pune problema excluderii acestei substanțe din arsenalul terapeutic modern.

Pe lîngă accidentele terapeutice de ordin digestiv, alergic și neuropsihic — comune tuturor substanțelor analgetice-antipiretice-antireumatice —, fenacetina este responsabilă de unele efecte secundare nedorite, care, pe lîngă faptul că sînt diferite de ale celorlalte substanțe, sînt de gravitate foarte mare, care întrece cu mult gravitatea acestora. Este vorba de tulburările hematologice și cele renale, care ridică probleme de fiziopatologie deosebit de interesante și cu aplicabilitate practică terapeutică imediată.

Manifestările digestive sînt de mică importanță, în comparație cu a tutror substanțelor din clasa analgeticelor-antipiretice-antireumatice. Ele apar

Scanned with OKEN Scanner

mai ales în cazurile în care se folosesc asocieri medicamentoase de substanţe care au aceeaşi acţiune, efectul iritant al acestora potenţîndu-se, însă şi în cazul folosirii exclusive a fenacetinei. În acest sens, trebuie menţionat faptul că la noi în ţară nu există preparate care să conţină exclusiv fenacetină, aceasta intrînd în compoziţia unor produse complexe analgetice, în doze variind de la 0,15 g (Antinevralgic, Antinevralgic S), 0,25 g (Codamin) pînă la 0,35 g (Sirenon).

Uneori, după administrarea de fenacetină, bolnavii se plîng de *senzaţia de arsuri epigastrice, dureri abdominale* situate în etajul superior, *greţuri, scăderea apetitului.* Administrarea după masă sau împreună cu o cantitate de 100—150 ml lapte reduce foarte mult intensitatea acestor manifestări digestive.

Mecanismul de producere este legat, în cea mai mare parte, de acţiunea iritantă pe care substanţa o exercită asupra mucoasei gastroduodenale (de intensitate slabă, în comparaţie cu a celorlalte substanţe analgetice-antireumatice) şi într-o mică măsură este expresia acţiunii stimulante centrale a fenacetinei.

În cazurile în care manifestările digestive sînt supărătoare, ele pot fi diminuate prin administrarea după masă a preparatului sau însoţit de substanţe antiacide ; de asemenea, recomandarea unei substanţe sedative a sistemului nervos central poate fi utilă, neutralizînd componenta central-nervoasă a tulburărilor digestive.

Manifestările alergice, deşi mai rar întîlnite decît după administrarea derivaţilor acidului salicilic şi a amidopirinei, totuşi pot ridica, uneori, probleme dificile de interpretare şi chiar de tratament. Pot apărea, astfel, în cursul tratamentului cu fenacetină, erupţii cutanate şi febră medicamentoasă.

Erupţiile cutanate pot constitui, uneori, singurele sau cel mai important efect secundar nedorit al substanţei. Exantemul poate prezenta aspectul eritematos, papulos, urticarian, pruriginos, localizat sau generalizat, de intensitate mică sau, din contră, accentuate ; numai excepţional au fost descrise cazuri de dermită exfoliativă, al cărei prognostic este rezervat. Alteori, leziunile cutanate pot evolua concomitent cu modificări asemănătoare localizate pe mucoase, în special de mucoasa bucală.

În acest din urmă caz, poate preta la confuzii cu tabloul clinic al agranulocitozei, cercetarea sîngelui periferic evidenţiind, însă, leucocitoză.

În general, manifestările cutanate şi cele mucoase scad în intensitate şi dispar, chiar în condiţiile continuării tratamentului fenacetinic. Dacă însă nu are tendinţă spontană la retrocedare, se poate face apel la medicaţia antihistaminică şi antialergică (substanţe antihistaminice de sinteză, săruri de calciu, hiposulfit de sodiu etc.). Excepţional, este imperios necesară renunţarea la această medicaţie, din cauza manifestărilor cutanate şi numai în cazurile de dermită exfoliativă.

Febra medicamentoasă poate apărea ca singură manifestare a hipersensibilizării organismului la fenacetină sau poate însoţi erupţia cutanată, dacă în această ultimă eventualitate este mai uşor de interpretat şi corelat cu tratamentul respectiv, în schimb atunci cînd apare izolată, ascensiunea termică ridică probleme dificile de diagnostic. Dificultăţi de interpretare ridică febra medicamentoasă, atît la bolnavii afebrili, cît, mai ales, la cei febrili, care

Scanned with OKEN Scanner

numai rareori fac tratament exclusiv cu fenacetină. Creşterea temperaturii peste normal la bonavii cărora li se instituie această medicaţie este neraportată la terapia respectivă, deoarece, fiind un tratament care se efectuează ambulatoriu, bolnavii sînt tentaţi să atribuie ascensiunea termică altor factori: infecţii intercurente respiratorii, răceală, gripă etc. Problema este şi mai delicată, cînd fenacetina se administrează unui bolnav febril, la care eventuala febră medicamentoasă se supraadaugă celei existente, rezultanta fiind creşterea temperaturii bolnavului cu 0,5 pînă la 1° faţă de valorile iniţiale.

Greutatea interpretării este şi mai mare, deoarece una dintre principalele acţiuni ale fenacetinei este aceea antipiretică (de intensitate mai mică decît a aminofenazonei şi a acidului acetilsalicilic), ceea ce, cel puţin teoretic, ar exclude posibilitatea creşterii temperaturii.

Înlocuirea fenacetinei cu altă substanţă antipiretică este suficientă, în cele mai multe cazuri, pentru a readuce la normal temperatura crescută. Alteori este nevoie de adăugarea unei medicaţii antialergice, care duce la suprimarea mai rapidă a febrei medicamentoase.

Mecanismul de producere a manifestărilor alergice induse de fenacetină este nespecific acestei substanţe, el fiind comun tuturor derivaţilor care au ca structură chimică de bază gruparea paraamino. Toate substanţele cu această structură au capacitate sensibilizantă, intensitatea acesteia ca şi formele de manifestare fiind în funcţie de diferiţii radicali substituiţi la grupările caracteristice. În cazul fenacetinei, monomorfismul (erupţiile cutanate şi febra medicamentoasă), ca şi intensitatea redusă a acestora sînt foarte probabil legate de prezenţa radicalului acetil, substituit la gruparea aminică şi a radicalului etil la gruparea oxidrilică.

Manifestările neuropsihice sînt moderate ca intensitate, fiind, de cele mai multe ori, în raport direct proporţional cu durata tratamentului şi cu dozele utilizate. Cel mai frecvent se produce o stare de bună dispoziţie, euforie, care dacă în unele cazuri este bine venită, în cele mai multe situaţii ca poate constitui punctul de plecare al unor viitoare accidente terapeutice. Deseori bolnavii iau fenacetină sau preparate care conţin şi fenacetină, fără prescripţie medicală, din obişnuinţă pentru îndepărtarea stării de oboseală. Aceasta induce un grad de toleranţă (dacă nu pentru toate acţiunile fenacetinei, cel puţin pentru cea stimulantă corticală), care face ca persoana respectivă, pentru a obţine acelaşi efect euforizant, să ia cantităţi mai mari de substanţă. Creşterea dozei are ca urmare apariţia unor accidente terapeutice de intensitate mult mai mare decît cele constatate prin folosirea dozelor mici.

La doze mari şi în urma administrării îndelungate de fenacetină, bolnavii au *agitaţie psihomotorie, logoree, anxietate, hiperemotivitate,* manifestări excitatorii care pot evolua pînă la *stări delirante* cu aspect psihotic. În intoxicaţiile acute manifestările de hiperexcitaţie sînt înlocuite, după o scurtă perioadă, de deprimare centrală şi comă.

Deseori, în majoritatea cazurilor, manifestările neuropsihice sînt de mică importanţă şi nu necesită tratament deosebit. Suprimarea administrării substanţei duce, în scurt timp, la dispariţia stării de hiperexcitaţie.

Trebuie menţionată posibilitatea apariţiei unor accentuate tulburări neuropsihice, prin întreruperea bruscă a fenacetinei, interpretate de unii autori

Scanned with OKEN Scanner

drept *sindrom de abstinență*. Astfel, pot apărea instabilitate psihomotorie accentuată, insomnii rebele la tratament obișnuit, delir și halucinații, care durează cîteva zile, după care dispar spontan.

De asemenea mai trebuie semnalată apariția fenomenului de *obișnuință și chiar dependență*, care apare prin administrarea repetată a substanței. Cu toate că aceste aspecte sînt negate de unii autori, corelate cu exacerbarea simptomatică consecutivă suprimării bruște a administrării fenacetinei, ele apar ca reale, avînd o importanță practică terapeutică dar mai ales toxicologică.

Accidentele hematologice cunoscute de mult timp, abia în ultimul timp au fost corect interpretate, ca urmare a importantelor achiziții biochimice și fiziopatologice din ultimul deceniu. Dacă alterarea capacității funcționale a hemoglobinei era recunoscută ca mecanism de producere a unora dintre accidentele hematologice induse de fenacetină, fapt care a impus îndepărtarea din arsenalul terapeutic modern a anilinei și acetanilidei, în schimb mecanismul de producere a anemiei de tip hemolitic din cursul tratamentului cu fenacetină nu era cunoscut. Abia în ultimul timp a fost posibilă interpretarea corectă a anemiei postfenacetinice, ca urmare a dezvoltării histoenzimologiei și citochimiei.

Manifestările hematologice pe care le produce fenacetina interesează în exclusivitate eritrocitul, și anume funcția sa respiratorie — alterarea capacității funcționale a pigmentului sanguin, hemoglobina — și capacitatea sa de a-și asigura energia necesară proceselor biochimice hemoglobinice.

Methemoglobinemia poate fi recunoscută ca accident terapeutic, uneori numai prin cercetarea spectroscopică a sîngelui sau, în formele manifeste, poate fi diagnosticată exclusiv pe baza examenului clinic.

Manifestările clinice care sugerează diagnosticul de methemoglobinemie sînt: modificările de culoare a tegumentelor, mucoaselor și unghiilor, semne generale de anemie (dispnee la eforturi moderate, ameteli, astenie fizică și intelectuală, dureri precordiale cu caracter anginos, palpitații).

Pseudocianoza constituie cel mai caracteristic semn de methemoglobinemie, care apare precoce și durează încă un timp (uneori destul de lung) după dispariția tulburării funcționale a hemoglobinei.

Culoarea albăstruie-violacee a tegumentelor, mucoaselor și unghiilor, constatată la inspecția bolnavului, are drept corespondent hematologic macroscopic modificarea evidentă a culorii sîngelui, care devine brun-șocolatiu. Substratul biochimic al modificărilor de culoare a tegumentelor și ale sîngelui este reprezentat de creșterea concentrației de methemoglobină în sîngele circulant. Fenacetina se comportă în organism ca o substanță cu marcată capacitate de oxidare, ceea ce duce la transformarea hemoglobinei — pigmentul respirator, al cărui fier se află în stare bivalentă, funcțională — în methemoglobină, cu fier trivalent, afuncțional.

Methemoglobina în exces, incapabilă să exercite funcția de ferment respirator, pe de o parte, și reducerea cantității de hemoglobină, pe de alta, explică apariția coloratiei patologice și a semnelor funcționale de anemie.

Pseudocianoza, denumită astfel pentru a se deosebi de cianoza adevărată al cărei substrat biochimic îl reprezintă creșterea hemoglobinei reduse

Scanned with OKEN Scanner

peste 5 g/100 ml sînge, are, în principal, două mecanisme de producere, care intervin în măsură inegală la producerea coloraţiei patologice ; acestea sînt :

— parafenetidina, provenită din dezacetilarea fenacetinei, sau un alt metabolit al acestei substanţe ; acest punct de vedere este susţinut de faptul că *in vitro* adăugarea fenacetinei sau a parafenetidinei la o cantitate de 10-20 ml sînge recoltat de la acelaşi bolnav nu duce la apariţia în sîngele cercetat a methemoglobinei. Formarea methemoglobinei în prezenţa acestor substanţe numai *in vivo* sugerează faptul că în organism se formează, sub influenţa diferitelor sisteme enzimatice, produşi de metabolism responsabili de oxidarea hemoglobinei ;

— un produs de oxidare, neidentificat încă, puternic pigmentat, care imprimă tegumentelor şi mucoaselor coloraţia albastră-violetă sau accentuează culoarea imprimată de methemoglobina în exces. În favoarea existenţei unei astfel de substanţe pledează persistenţa culorii albastre încă un timp de la suprimarea factorului methemoglobinizant, respectiv a fenacetinei ; astfel, după normalizarea concentraţiei sanguine a hemoglobinei şi methemoglobinei, coloraţia poate să persiste timp variabil, de la cîteva săptămîni pînă la cîţiva ani. Aceasta cu atît mai mult, cu cît la om nu există un mecanism de acumulare în formarea methemoglobinei, chiar în condiţiile administrării dozelor mari şi timp îndelungat de fenacetină.

Deseori bolnavii, dimineaţa la sculare, au culoarea normală a tegumentelor şi mucoaselor, aceasta devenind albastră-violacee după cîteva ore şi accentuîndu-se spre seară. Explicaţia variaţiei de culoare şi de intensitate a acesteia în cursul zilei constă în ritmul rapid de dispariţie a methemoglobinei, întreruperea administrării fenacetinei pe timpul nopţii permiţînd dispariţia completă a methemoglobinei din sînge.

Coloraţia violacee-albastră a tegumentelor şi mucoaselor care constituie expresia creşterii concentraţiei sanguine a methemoglobinei poate fi, în unele cazuri, nesesizată de către medic ; aceasta se întîmplă la persoanele cu diferite afecţiuni care determină cianoză adevărată : bronhopneumopatiile cronice, insuficienţa cardiacă, cardiopatiile cianogene. Cu atît mai mult este posibilă confuzia pseudocianozei postterapeutice cu cianoza adevărată, cu cît afecţiunile cianogene respective evoluează cu astenie marcată şi dispnee, manifestări clinice întîlnite şi în methemoglobinemie.

Merită semnalată uşurinţa cu care bolnavii cu poliglobulie esenţială sau simptomatică, secundară afecţiunilor bronhopulmonare cronice, fac pseudocianoză, ca urmare a faptului că la aceştia se depăşeşte foarte uşor cantitatea de 5 g de hemoglobină redusă la suta de mililitri de sînge, cianozei adevărate adăugîndu-i-se culoarea dată de methemoglobina în exces.

La persoanele anemice, din contră, coloraţia violacee-albastră este mai puţin intensă, proporţia de hemoglobină redusă nedepăşind, în general 1/3 din totalul hemoglobinei sanguine, proporţie absolut necesară apariţiei cianozei ; la acestea coloraţia tegumentelor şi mucoaselor datorită methemoglobinei are altă tentă decît la bolnavii fără anemie sau la poliglobulici.

Dispneea, ameţelile, astenia fizică şi psihică, durerile precordiale, palpitaţiile constituie simptome generale de anemie, expresie a scăderii capacităţii funcţionale a hemoglobinei. Reducerea importantă a concentraţiei hemoglobinei duce la instalarea unei anemii funcţionale, care are ca urmare

Scanned with OKEN Scanner

apariţia unor manifestări de insuficienţă de oxigenare a diferitelor organe şi aparate. Astfel, suferinţa cerebrală este exteriorizată prin ameţeli, astenie marcată, cefalee, iar suferinţa cardiacă prin palpitaţii, dureri precordiale şi dispnee. Dacă bolnavul respectiv este şi aterosclerotic, atunci deficitul de oxigenare se cumulează cu deficitul de irigare cerebrală sau coronariană, putînd determina tulburări de tip insuficienţă circulatorie cerebrală acută sau insuficienţă coronariană acută.

Sulfhemoglobinemia apare, în general, însoţind methemoglobinemia ; este probabil că pe lîngă methemoglobină, în timpul tratamentului cu fenacetină, iau naştere cantităţi mici de sulfhemoglobină, care, la fel ca şi derivatul precedent, este lipsit de funcţie respiratorie. Dacă însă methemoglobina se poate reduce în hemoglobină (calea inversă indusă de fenacetină) şi din nou oxidată de mai multe ori la rînd, fără ca să producă leziuni celulare, în schimb sulfhemoglobina, fiind foarte stabilă, nu se mai poate transforma în hemoglobină şi dispare o dată cu distrugerea hematiei. Incriminarea sulfhemoglobinei ca factor cauzal al anemiei hemolitice din cursul tratamentului cu fenacetină nu are un suport ştiinţific, ea fiind combătută de cercetările moderne.

Studiul spectrometric al sîngelui bolnavilor care primesc fenacetină evidenţiază, spectrele de absorbţie caracteristice methemoglobinei şi sulfhemoglobinei. În unele cazuri, însă, cu toate că bolnavul are concentraţie mare de methemoglobină în sînge, cercetarea spectrometrică poate fi negativă ; aceasta ca urmare a faptului că pentru apariţia benzii de absorbţie caracteristică este nevoie *in vitro* de concentraţii mai mari de methemoglobină decît cele care *in vivo* produc pseudocianoza şi tulburările generale de anemie.

În cazul în care au apărut tulburările produse prin methemoglobinemie, ca primă măsură terapeutică trebuie suprimată administrarea fenacetinei. Se va avea în vedere, în această situaţie, posibilitatea apariţiei tulburărilor psihomotorii, prin suprimarea bruscă a tratamentului şi se vor administra substanţe deprimante ale sistemului nervos central : barbiturice (Fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital), tranchilizante (meprobamat, clordiazepoxid, diazepam), neuroleptice (clorpromazina, promazină), în doze medii sau chiar mai mari decît cele folosite în mod curent. Această atitudine terapeutică permite evitarea sindromului de abstinenţă, care urmează în cele 3-4 zile după suprimarea administrării substanţei.

În cazurile grave, se poate administra acid ascorbic pe cale intravenoasă, în doze mari, sau albastru de metil, care, prin capacitatea lor oxidoreducătoare, permit diminuarea cantităţilor de methemoglobină din sînge. În acelaşi scop se folosesc şi substanţele alcaline care au, în plus, şi avantajul împiedicării precipitării methemoglobinei la nivelul tubilor renali.

Anemia, recunoscută încă de mult ca accident terapeutic produs de fenacetină, abia în ultimul deceniu a fost corect interpretată. Astfel, dacă iniţial se considera că anemia se datoreşte acţiunii produşilor intermediari ai fenacetinei asupra hematiilor sau că ea reprezintă rezultatul formării de sulfhemoglobină şi al distrugerii consecutive a hematiilor, actualmente interpretarea este mult mai complexă şi vizează afectarea echipamentului enzimatic al hematiei.

Scanned with OKEN Scanner

La interval variabil de la administrarea de fenacetină, apar, pe lîngă semnele generale de anemie (paloare, astenie fizică marcată, ameţeli, cefalee), semne de hemoliză ; ca urmare a faptului că apariţia anemiei şi respectiv a hemolizei este strîns legată de administrarea substanţei şi cum tratamentele cu fenacetină nu se fac în mod continuu, nu apar decît semne de distrucţie eritrocitară, fără semne de compensare eritropoietică. Aceasta ca urmare a faptului că, practic, în cursul tratamentului cu fencetină, nu se ajunge niciodată la distrucţie eritrocitară aşa de mare încît să facă necesară intervenţia mecanismelor compensatoare eritropoietice. Astfel, bolnavii capătă o tentă subicterică conjunctivomucoasă, al cărui substrat îl reprezintă creşterea bilirubinemiei pe seama celei indirecte ; la examenul obiectiv, se constată, deseori, la aceşti bolnavi, mărirea diametrelor splinei, care poate deveni astfel palpabilă, depăşind rebordul costal. Examenele de laborator evidenţiază anemie de tip normocrom, prezenţa hemoglobinei în urină şi creşterea urobilinei, uroeritrinei şi urobilinogenului urinar.

Dacă toate aceste caracteristici clinice, biochimice şi hematologice definesc drept hemolitică anemia care apare în urma administrării de fenacetină, în schimb, mecanismul de producere a acestui accident terapeutic este mult mai greu de evidenţiat prin metodele curente de laborator.

Descrierea, în urmă cu 45 de ani, a anemiei acute hemolitice indusă de tratamentul cu primachină, la negrii care urmau tratament antimalaric cu această substanţă, şi constatarea — făcută acum 15 ani — că la aceşti bolnavi activitatea glucozo-6-fosfat-dehidrogenazică a eritrocitelor este foarte scăzută sau chiar absentă, au constituit etapele cele mai importante în descrierea şi interpretarea unui nou tip de accident terapeutic. De altfel anemia acută a constituit prima formă de deficienţă în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază observată şi studiată în literatură, ea constituind punctul de plecare a cercetărilor al căror rezultat a fost descrierea a încă trei forme clinice ale acestei enzimopatii eritrocitare : a) icterul grav al nou-născutului ; b) favismul şi c) anemia hemolitică cronică ereditară nesferocitară.

Particularităţile metabolice ale eritrocitului, conferite de lipsa depozitelor energetice, fapt care impune procurarea energiei necesare vieţii din glucoză, imprimă glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei un rol deosebit în metabolismul energetic al eritrocitului. Consecinţă a lipsei ciclului Krebs, glicoliza eritrocitară se realizează, în cea mai mare parte, pe calea anaerobă Embden-Meyerhof-Parnas (circa 90%) şi numai în foarte mică măsură pe cale aerobă — calea pentozică Warburg-Horecker. Importanţa deosebită a căii oxidative a pentozelor rezidă în aceea că ea furnizează riboza, constituient al nucleotidelor purinice (acidul adenozintrifosforic şi acidul adenozindifosforic) şi pirimidinice (nicotinamiddinucleotid-fosfatul NADPH — $NADPH_2$). Astfel, riboza participă, atît la sinteza uneia dintre cele mai importante structuri macroergice (ATP — ADP), cît şi la sinteza cofactorilor unor catalizatori ai degradării oxidative pentozice a glucozei.

$NADPH_2$ este, pe lîngă donator de hidrogen, şi cofactor la 2 reacţii, şi anume :

— transformarea methemoglobinei în hemoglobină, proces biochimic care se face prin reducerea fierului trivalent al methemoglobinei în fier bivalent hemoglobinic, sub influenţa enzimei methemoglobinreductaza ; ca

Scanned with OKEN Scanner

urmare, este redată sau menținută în stare normală capacitatea funcțională de pigment respirator a hemoglobinei :

$$\text{MetHb } (Fe^{+++}) \xrightarrow[\text{methemoglobinreductaza}]{} \text{Hb } (Fe^{++});$$

— reducerea glutationului oxidat (GS — SG) în glutation redus (GSH), sub acțiunea enzimei glutation-reductaza :

$$GS - SG \xrightarrow[\text{glutationreductaza}]{} GSH$$

Funcția principală a glutationului, tripeptid care se găsește în concentrație mare în hematii, 75 mg/100 ml hematii, este de păstrare a integrității morfofuncționale a eritrocitului apărîndu-l de denaturarea oxidativă la care este supus de către apa oxigenată (peroxidul de hidrogen), care se formează în cantități mici, dar în ritm continuu, în interiorul hematiei :

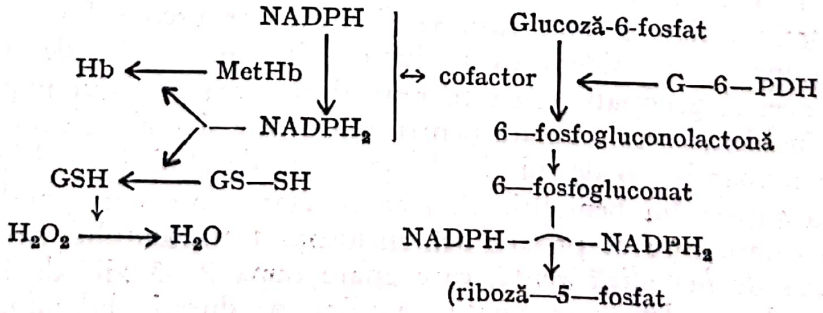
$$H_2O_2 \xrightarrow[\text{GSH}]{\leftarrow \text{glutationperoxidaza}} H_2O + O$$

$$H_2O_2 + GSH \xrightarrow[\text{glutationreductaza}]{} H_2O + GS - SG$$

Creșterea concentrației intracelulare a peroxidului de hidrogen sau scăderea capacității funcționale a glutationului are ca urmare, în esență, trei tipuri de modificări : a) transformarea hemoglobinei în methemoglobină ; b) distrugeri celulare cu formare de corpi Heinz și c) moartea prematură a celulei, respectiv hemoliză.

În urma administrării de fenacetină, substanță cu puternică acțiune oxidantă, la persoanele cu deficit sau cu activitate glucozo-6-fosfat-dehidrogenazică eritrocitară redusă, este depășită capacitatea de apărare antihemolitică — care și așa este destul de deficitară —, se declanșează criza hemolitică acută, urmată de deglobulizare importantă.

Schematic, procesul de producere a anemiei hemolitice le persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PDH), sub influența tratamentului cu fenacetină, apare astfel :



Intensitatea manifestărilor clinice și a modificărilor biochimice și hematologice variază foarte mult de la un individ la altul, sensibilitatea diferită

individuală fiind în legătură cu un mare număr de factori, dintre care mai importanți sînt :

— gradul deficienței eritrocitare în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază ;

— doza de substanță administrată și durata tratamentului ;

— existența factorilor favorizanți care accentuează tabloul clinic și hematologic : infecții acute asociate sau afecțiuni cronice renale sau hepatice, stările însoțite de hipoglicemie sau de hipoxie etc. ;

— sexul.

Deficiența în glucozo-fosfatdehidrogenază constituie o afecțiune genetică, reprezentînd cea de-a 59-a genopatie legată de cromozomul sexual X, a cărei transmitere se face după modelul dominant parțial. Fixarea genei patologice exclusiv pe cromozomul X imprimă afecțiunii anumite caracteristici în privința transmisibilității. La bărbați, afectarea cromozomului X (mai corect a singurului cromozom X) se exprimă totdeauna după legea „tot sau nimic", ei fiind, în toate cazurile, deficienți totali ($\overline{X}Y$). Femeile, care se caracterizează prin existența a doi cromozomi X în celulă, avînd formula cromozomială XX, pot fi homozigote, caz în care gena mutantă răspunzătoare de tară este prezentă la ambii cromozomi ($\overline{X}\overline{X}$), sau heterozigote, situație în care numai un singur cromozom este tarat ($\overline{X}X$). Această particularitate genetică explică frecvența mai mare a accidentelor hematologice postfenacetinice la persoanele de sex masculin cu deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază în comparație cu femeile care urmează același tratament.

Anamneza atentă a acestor bolnavi poate, de cele mai multe ori, evidenția manifestări de tip hemolitic cronic sau în puseuri, caracterizate prin : paloare a tegumeatelor și mucoaselor, iar după un timp acestea iau culoarea brună-cenușie, astenie fizică și psihică accentuată, facies caracteristic de anemie hemolitică ; deseori acești bolnavi au moderată hepatosplenomegalie, fără o interpretare corectă etiopatologică (fără a putea fi considerată ca expresie a unei hepatopatii cu răsunet lienal). Alteori aceste manifestări clinice apar după ingerarea unor produse vegetale, ca : fasolea, vicia fava (de unde și denumirea de favism a uneia dintre formele de manifestare a deficitului enzimatic eritrocitar), mazăre, sparanghel, ciuperci, ferigă. Dar în numeroase cazuri chiar cea mai atentă anamneză nu poate să evidențieze nici o suferință subiectivă sau obiectivă care să sugereze existența deficitului de glucoză-6-fosfatdehidrogenază. Într-adevăr, marea majoritate a bolnavilor cu acest deficit enzimatic trăiesc și mor fără să fi prezentat vreo suferință legată de această afecțiune. Se consideră că în lume există peste 100 de milioane de purtători ai acestei genopatii (ceea ce reprezintă circa 3% din populația globului), cu o incidență mai crescută pentru unele rase și regiuni geografice, însă numai la un număr infim de mic boala are expresie clinică sau hematologică.

Evoluția procesului hemolitic se face în etape care corespund cu modificările eritrocitare care se produc sub influența tratamentului cu fenacetină. În prima *fază de hemoliză acută*, care apare după 2—3 zile de la administrare, persoanele cu deficit enzimatic se plîng de dureri abdominale și lombare, vărsături, frisoane, după care starea generală începe să se altereze ; apar apoi modificări urinare (urini închise la culoare, cu concentrație crescută de

urobilinogen), paloarea se transformă în coloraţie icterică sau subicterică, temperatura creşte ajungînd pînă la 40—41°. Pe plan hematologic, acestor modificări le corespund scăderea hematocritului şi a hemoglobinei, apariţia corpilor Heinz şi a methemoglobinemiei şi creşterea bilirubinemiei şi sideremiei. După 5—7—10 zile, urmează *faza de vindecare,* în care manifestările clinice scad în intensitate şi apoi dispar, iar constantele hematologice revin la normal.

Interesant este de semnalat faptul că, în această fază, continuarea tratamentului nu este urmată de accentuarea semnelor clinice, biochimice şi hematologice de hemoliză ; se realizează un proces de autolimitare a hemolizei, ca urmare a faptului că hematiile tinere, rămase sau formate după distrugerea celor îmbătrînite, sînt mult mai rezistente la acţiunea hemolitică a substanţei respective. Se consideră ca limită de vîrstă care conferă hematiilor rezistenţă sau, din contră, susceptibilitate la acţiunea hemolitică a diferitelor substanţe care acţionează prin mecanism enzimatic eritrocitar, vîrsta de 60 de zile. Astfel, după declanşarea accidentului hemolitic acut, care apare imediat după instituirea tratamentului cu fenacetină (ca şi a tuturor substanţelor hemolitice enzimatice, de altfel), intensitatea episoadelor hemolitice scade foarte mult, o nouă criză hemolitică putînd fi provocată numai prin distrugerea hematiilor în vîrstă de peste 60 de zile. Administrarea continuă a fenacetinei sau intermitentă (la interval mai mic însă de 60 de zile) poate să nu mai producă nici o manifestare clinică sau modificare hematologică de hemoliză. Suprimarea tratamentului pentru o perioadă mai mare de 60 de zile şi reluarea după această perioadă duce la apariţia unei noi crize hemolitice, asemănătoare ca formă de manifestare şi intensitate cu precedenta. Dacă, însă, se continuă tratamentul cu fenacetină în doză mare (care depăşeşte 0,3—0,6 g/zi), atunci acţiunea hemolitică se poate exercita şi asupra hematiilor mai tinere de 60 de zile, în general vîrsta hematiilor afectate fiind în raport invers proporţional cu doza. În aceste condiţii, echilibrul hematologic se stabileşte la vîrste tot mai mici ale hematiilor, care pot ajunge la 60—40—30 de zile.

Dacă în situaţiile în care episoadele hemolitice apar la intervale de peste două luni, măduva hematopoietică poate compensa pierderile eritrocitare făcute cu această ocazie, în schimb, în cazurile crizelor hemolitice repetate la intervale tot mai scurte, pot apărea semne evidente de compensare eritropoetică. Acestea se exteriorizează prin : creşterea eritropoezei medulare, a numărului de reticulocite, apariţia de macrocite şi siderocite în sîngele periferic şi chiar metaplazie eritroblastică în ficat şi splină. De altfel hepatosplenomegalia, constatată în unele cazuri şi interpretată ca hepatită medicamentoasă, reprezintă, în realitate exagerarea funcţiei hemolitice a splinei, pe de o parte, şi preluarea funcţiei eritropoetice de către splină şi ficat, pe de alta.

În interpretarea corectă a accidentelor hemolitice produse de fenacetină, trebuie să se ţină seama de faptul că există posibilitatea apariţiei anemiilor hemolitice la persoane cu activitate normală a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei eritrocitare, indusă prin mecanism hemolitic direct, de alte substanţe care se administrează concomitent cu fenacetina. Dintre acestea, trebuie reţinute criogenina, sulfamidele, salicilatul de sodiu, sărurile de aur care se pot administra uneori împreună, în vederea potenţării acţiunii analgetice, antipiretice sau antireumatismale.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul anemiei acute hemolitice postfenacetinice datorită deficitului de glucoză-6-fosfatdehidrogenază eritrocitară impune măsuri, atît de ordin profilactic, cît şi curativ.

De o valoare deosebită în acest sens apare evitarea contactului persoanelor „sensibile" cu substanţele hemolizante. Dintre acestea trebuie insistat asupra celor mai frecvent utilizate în terapeutică :

— analgetice-antipiretice : acidul acetilsalicilic, fanacetina, fenazona, aminofenazona ;

— antimalarice : toate substanţele antimalarice de sinteză şi derivatul natural — chinina — sînt înzestrate cu o mare capacitate de a produce hemoliză la bolnavii cu deficienţă în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază ;

— substanţe chimioterapice : toate sulfamidele, derivaţii de nitrofuran, acidul paraaminosalicilic.

Tratamentul curativ este numai simptomatic, neexistînd, pînă în prezent, un tratament eficace. Se urmăreşte combaterea factorilor care favorizează instalarea şi agravarea manifestărilor hematologice : se vor trata infecţiile acute asociate (nu însă cu cloramfenicol sau tetraciclină, deoarece acestea au capacitate hemolitică), se vor corecta tulburările funcţionale hepatice şi renale ; se vor combate factorii care produc hipoxie şi se va corecta hipoglicemia.

Tratamentul simptomatic este în funcţie de gravitatea tabloului clinic şi a modificărilor biochimice şi hematologice. Ca o măsură obligatorie se va suprima administrarea fanacetinei şi a tuturor substanţelor medicamentoase cu potenţial hemolitic. În cazurile grave, bolnavul trebuie internat în spital şi supravegheat permanent ; în funcţie de gradul anemiei, reflectat de valoarea hematocritului şi a concentraţiei hemoglobinei, se va administra sînge, ca medicaţie substitutivă, în cantităţi proporţionale cu distrucţia de eritrocite. În situaţiile cu hemoliză mare, care pune în pericol viaţa bolnavului, se impune exsanguinotransfuzia, deoarece constituie singurul mijloc capabil să salveze bolnavul.

În practică, însă, numai rareori se întîlnesc accidente hematologice grave după tratamente efectuate cu fenacetină. Metheemoglobinemia şi anemia hemolitică sînt uneori nesesizate alteori necorelate cu tratamentul cu fenacetină, ceea ce creează impresia că se întîlnesc rar şi numai în forme severe ; deseori coloraţia violacee-albastră a tegumentelor şi mucoaselor este atribuită unor afecţiuni bronhopulmonare cronice, iar anemia unor factori multipli. Cu toate acestea, accidentele hematologice, împreună cu cele renale, constituie factorii cei mai importanţi care impun limitarea utilizării fenacetinei sau chiar scoaterea sa din arsenalul terapeutic modern, cu atît mai mult cu cît ea nu este superioară, din punctul de vedere al acţiunii principale, nici uneia dintre substanţele analgetice-antipiretice folosite curent.

Tulburările renale constituie cel mai important efect secundar al tratamentului cu fenacetină, întîlnit, de regulă, după administrări de lungă durată şi după folosirea unor cantităţi mari de substanţă. În acest sens merită semnalată direcţia cercetărilor efectuate în vederea stabilirii toxicităţii cronice a fenacetinei, care urmăresc corelaţiile dintre dozele folosite pe o perioadă îndelungată de timp şi efectul nefrotoxic al substanţei. Cu toate că datele diferă foarte mult de la un cercetător la altul, doza totală de 1 kilogram (1 000 g) de fenacetină este considerată ca limita minimă de la care atin-

Scanned with OKEN Scanner

gerea renală este cvasiobligatorie. Cu toate că alți autori consideră că pentru instalarea leziunilor renale este nevoie de cantități mai mari de fenacetină, de ordinul a 5—10 kg, totuși cantitatea totală de 1 kilogram de substanță este ușor de realizat în practică. Întrucît preparatele pe bază de fenacetină conțin între 0,15 și 0,30 g/comprimat (pe doză), este lesne de înțeles modul în care persoanele care folosesc cantități mari de anitnevralgice pot realiza această cantitate minimă nefrotoxică în circa un an. Acceptînd și celelalte puncte de vedere, apare ca ușor realizabilă în practică și condiția ingerării unor cantități mari de fenacetină, de ordinul a 5—10 kilograme, în cîțiva ani, la persoanele cu afecțiuni reumatismale cronice, cefalee rebelă la alte tratamente, migrenă etc. În practică se întîmplă deseori ca unele dintre efectele secundare nedorite ale substanțelor care se administrează împreună cu fenacetina să fie potențate de aceasta pentru combaterea cărora bolnavii recurg, de cele mai multe ori, tot la antinevralgice, cu alte cuvinte tot la fenacetină. Astfel, bolnavii intră într-un cerc vicios, din care cu mare greutate pot să iasă, și ale cărui urmări sînt evidente mai ales asupra aparatului urinar.

Punctul de plecare în cercetarea acțiunilor toxice pe care fenacetina le exercită asupra rinichiului l-a constituit frecvența mai crescută a cazurilor de nefrită interstițială la persoanele care au făcut abuz de fenacetină, decît la lotul de control.

Cercetările efectuate în vederea elucidării mecanismului prin care fenacetina induce tulburări morfofuncționale renale sînt mult îngreuiate de o serie de factori, dintre care mai importanți sînt :

— Imposibilitatea reproducerii nefritei interstițiale, pe cale experimentală, la animale de laborator, prin administrarea cronică de fenacetină, chiar prin utilizarea de doze mari, care depășesc pe cele incriminate ca nefrotoxice la om. Administrarea de fenacetină este capabilă să producă, la acestea, creșterea sensibilității renale la agenții infecțioși.

— Imposibilitatea studierii sistematice sub raport histopatologic a dinamicii modificărilor renale în timpul tratamentelor cu fenacetină. Examenul anatomopatologic, efectuat la bolnavii decedați prin diferite cauze și la care s-au constatat modificări imputabile fenacetinei, nu poate oferi date cu valoare de generalizare, deoarece acesta evidențiază modificările existente la un moment dat și nu în evoluția lor. Puncția-biopsie renală este rar folosită în aceste cazuri, iar numai în mod excepțional este repetată în timpul evoluției la același bolnav. De aceea datele din literatură, prin numărul mare de observații, au valoare mare, dar nu pot oferi elemente care să tranșeze definitiv problema ; apare astfel ca justificată, din acest punct de vedere, existența unui mare număr de teorii și ipoteze privitoare la mecanismul de producere a nefritei interstițiale postfenacetinice.

Dintre cele mai interesante și care pot explica, cel puțin în parte, modificările histopatologice și fiziopatologice sînt cele care acordă rolul principal acțiunii toxice-iritante asupra parenchimului renal, acțiunii toxialergice și favorizării proceselor infecțioase interstițiale.

a) *Mecanismul iritativ-toxic*. Este posibil ca acțiunea nefrotoxică a fenacetinei să aibă rolul principal în instalarea modificărilor histopatologice de tip nefrită interstițială, afectînd în mod direct parenchimul renal. În sprijinul acestui punct de vedere pledează faptul că substanța se elimină sub formă de

Scanned with OKEN Scanner

produşi de metabolism, exclusiv pe cale urinară, la nivelul rinichiului realizîndu-se concentraţiile cele mai mari de substanţă. Părerea că N-acetil-p-aminofenolul reprezintă compusul responsabil, atît de acţiunea farmacodinamică, cît şi de cea nefrotoxică se sprijină pe argumentul că, sub forma glicuronosau sulfoconjugată, substanţa se elimină în întregime prin urină. Aici ea ar exercita acţiune iritantă şi toxică asupra structurilor glomerulo-tubulare cu modificările consecutive interstiţiale. Hematuria şi leucocituria, modificările urinare de debut al nefritei interstiţiale postfenacetinice, sînt considerate ca expresie a acţiunii toxic-iritante a substanţei asupra glomerulului şi asupra tubului.

Ca o variantă a acestei ipoteze, este teoria care consideră că pe lîngă acţiunea directă, fenacetina acţionează nefrotoxic şi prin methemoglobina care se formează în organism, datorită acţiunii oxidante a substanţei, şi care se elimină prin rinichi. Aceasta reprezintă un excitant neobişnuit pentru structurile glomerulo-tubulare, dată fiind capacitatea sa mare de a precipita la nivelul tubilor renali, mult mai repede decît hemoglobina, mai ales în cazurile urinilor cu pH acid. Se creează, astfel, un pericol deosebit, care este menţinut şi crescut de faptul că în sînge există cantităţi variabile de methemoglobină liberă, care trece cu uşurinţă prin filtrul renal.

Este posibil, de asemenea, ca acţiunii toxice directe, pe care o exercită fenacetina ca atare şi methemoglobina, să se asocieze şi o componentă alergică, mecanismul complex toxialergic putînd fi incriminat în patogenia modificărilor histopatologice renale.

Indiferent dacă mecanismul de producere a alterărilor renale este toxic pur (fenacetinic sau methemoglobinic) sau toxialergic, afectarea structurilor renale se face descendent, prin extensie directă, iniţial ca o nefrită interstiţială abacteriană.

În această fază, la examenul macroscopic rinichiul apare moderat mărit de volum, decapsularea se face uşor, iar la secţiune, răsbuzează. Microscopic se constată interesarea tuturor infrastructurilor renale : glomeruli, tubi, interstiţiu, vase. Apar cîmpuri inflamatoare interstiţiale perivasculare, iniţial cu predominanţa polinuclearelor, dar încă de la început cu limfocite şi plasmocite (în număr redus însă) ; de asemenea, se constată prezenţa de edem interstiţial.

Localizarea iniţială de predilecţie a infiltratului inflamator în ţesutul cortical pledează pentru originea hematogenă a interesării renale în timpul tratamentului cu fenacetină.

Modificările vasculare sînt prezente aproape totdeauna, caracterizate prin dilataţie, congestie arteriolară şi chiar mici hemoragii, ceea ce pledează în favoarea mecanismului toxic-iritativ al substanţei. Afectarea glomerulară în stadiile iniţiale este minimă ; în lumenul tubular apar neutrofile în cantitate moderată şi numai în mod excepţional, bacterii.

Aceste modificări histopatologice amintesc pe cele întîlnite în cursul pielonefritelor acute, dar, spre deosebire de acestea, nu definesc tipul de leziune principală, ci numai sugerează un anumit mecanism al acţiunii nefrotoxice a fenacetinei.

b) *Mecanismul toxialergic* incriminat în patogenia nefritei interstiţiale are ca punct de plecare constatarea infiltratului inflamator în care predomină

Scanned with OKEN Scanner

elementele limfocitare și plasmocitare, celule a căror participare în procesele imunoalergice este bine definită, de unde, de altfel, și denumirea lor de elemente imunologic competente. Apariția celulelor limfoplasmocitare încă de la început, cu creșterea ulterioară a proporției acestora în raport cu a elementelor polimorfonucleare, pledează în sprijinul creșterii rolului factorului alergic în producerea acestui tip de accident terapeutic.

Este posibil, de asemenea, ca acțiunea sensibilizantă să fie precedată de cea toxică a fenacetinei, componenta alergică fiind responsabilă de virarea reacției inflamatoare predominant polimorfonucleară spre o reacție infiltrativă de tip limfoplasmocitar.

c) *Favorizarea infecțiilor bacteriene ale interstițiului renal* poate să constituie mecanismul principal prin care fenacetina induce modificările nefrotoxice caracteristice ; mai mult intuit decît dovedit, acest mecanism a fost extrapolat din medicina experimentală în patologia umană, cu toate că dovezi certe în acest sens nu există.

Dar și aici, ca și în cazul mecanismului toxialergic, *primum movens* se pare că îl reprezintă tot acțiunea toxică (directă sau asociată cu a methemoglobinei) a fenacetinei ; aceasta are ca urmare scăderea rezistenței țesutului renal, care devine, astfel, mai receptiv, la diferitele procese infecțioase. Este foarte probabil ca sfera noțiunii de scădere a rezistenței să fie mai complexă decît pare la prima vedere.

Indiferent de mecanismul prin care se produce nefrita interstițială postfenacetinică — toxic sau toxialergic —, totdeauna amicrobiană, ea exercită o acțiune favorizantă asupra suprapunerii unei infecții ascendente, obstructive, microbiene. Uneori, în cazurile avansate, caracterizate funcțional prin reflux retrograd prelungit, pe cale limfatică se poate ajunge la interesarea ganglionilor periaortici, aceștia drenînd limfa din bazinet și porțiunea superioară a ureterului.

d) *Favorizarea tulburărilor schimburilor electrolitice renale*

Extinderea acțiunii toxic-iritative a fenacetinei de la nivelul porțiunii proximale a tubului renal la cea distală poate avea ca urmare perturbări importante în schimburile electrolitice care se fac în tubul distal. Dintre acestea, cele mai importante modificări interesează ionul potasiu, o cărei resorbție este inhibată, pe de o parte prin interferarea transferului bidirecțional al potasiului, iar pe de alta prin schimbul $^{+}K—Na^{+}$ (care este responsabil de resorbția a circa 50 mEq de sodiu în 24 de ore). Astfel se pot produce importante pierderi de potasiu, care, la rîndul lor, pot constitui cauza instalării leziunilor interstițiale renale.

Fără a avea valoare definitivă, interpretarea actuală a nefrotoxicității caracteristice a fenacetinei este complexă, ea acordînd importanță unor multipli factori, care pot, prin interconexiunea lor, să producă alterări interstițiale și modificări funcționale renale, al căror rezultat îl constituie insuficiența renală cronică. Intervenția acestor factori se face — după cunoștințele actuale — într-o anumită ordine și anume :

— acțiunea iritantă toxică a fenacetinei se exercită atît asupra glomerulului, cît și asupra tubului renal proximal și distal ;

— prin alterările membranei tubulare se creează condițiile trecerii lichidului tubular în interstițiul renal, realizînd inițial edem ;

Scanned with OKEN Scanner

— asocierea factorului alergic, deci complexul patogenic toxialergic, este responsabil ulterior de reacția infiltrativă limfoplasmocitară interstițială ;

— pierderile de potasiu, care se produc ca urmare a extinderii acțiunii toxice a fenacetinei, poate chiar și datorită precipitării methemoglobinei, la nivelul tubului contort distal, pot fi cauză (dovedită experimental la animal), dar mai ales pot favoriza sau accentua leziunile interstițiale renale ;

— asocierea factorului microbian, care are mare importanță, atît din punctul de vedere al modificărilor funcționale renale, cît și al modificărilor histopatologice. Apariția infecției microbiene face ca nefrita interstițială abacteriană (iritativ-toxică, toxialergică, diselectrolitică) să se transforme în nefrită interstițială bacteriană, care contribuie la agravarea acestui accident terapeutic.

Modificările histopatologice care se produc consecutiv infectării interstițiului renal interesează toate componentele tubului renal, pe de o parte, și interstițiul pe de alta. Astfel, chiar la examenul macroscopic al rinichiului în acest stadiu se constată multiple abcese subcapsulare ; la secțiune, rinichiul apare de culoare roșu-închis, cu focare de culoare galbenă, de necroză. La examenul microscopic, față de stadiul abacterian al nefritei interstițiale, apar, în plus, abcese în țesutul interstițial, care se deschid în lumenul tubular, ceea ce are ca urmare apariția piuriei, care, de cele mai multe ori, este intermitentă. Localizarea de predilecție a infiltratului inflamator în vecinătatea epiteliului papilar, neîntîlnită în general în stadiul abacterian, certifică apariția infecției ascendente. În unele cazuri, apare, dintr-o dată, tulburarea bruscă și rapidă a capacității funcționale renale, ca urmare a faptului că un canal Bellini drenează circa 5 000 de nefroni. Glomerulii, neafectați inițial, evoluează ulterior spre abcedare cînd se produce distrugerea glomerulară, între zonele distruse putînd exista zone de parenchim normal. În lumenul tubular, pe lîngă neutrofile, apar germeni microbieni.

De cele mai multe ori fruste, manifestările clinice pot trece neobservate, pînă în stadiul final al bolii, cînd intervenția medicală este ineficientă. Debutul aparent clinic al afecțiunii renale este marcat de apariția poliuriei ; examenul biochimic al urinii evidențiază scăderea importantă a densității urinare, hematurie și leucociturie. Explorarea funcțiilor renale arată scăderi importante ale *clearance*-urilor glomerulare și tubulare, pe de o parte, și retenție azotată, pe de alta.

Modificările anatomo- și histopatologice renale care se constată în acest stadiu evolutiv al bolii sînt, atît sub raport cantitativ, cît mai ales calitativ, diferite de stadiul precedent. Astfel, macroscopic rinichiul apare numai rareori de volum normal (din cauza hidronefrozei coexistente) ; în majoritatea cazurilor, însă, este de dimensiuni reduse (rinichi mic atrofic). După decapsulare, care se face cu dificultate, este evidențiată suprafața rinichiului, care este palidă și neregulată — consecință a cicatricelor. La secțiune, delimitarea între zona corticală și cea medulară se face cu dificultate sau se șterge limita între ele, corticala apărînd cu multiple cicatrice.

La examenul microscopic se constată prezența de polinucleare în contextul celorlalte modificări histopatologice renale întîlnite în stadiul precedent. Leziunile interstițiale sînt repartizate astfel încît nu se mai poate face nici o corelație cu eventuala cale de infecție a interstițiului. Se constată, însă, o distribuție focală (parcelară) a procesului inflamator, care se caracterizează prin

Scanned with OKEN Scanner

reacție infiltrativă limfoplasmocitară cu polimorfonucleare în număr mare. Glomerulii sînt interesați în procese de fibroză periglomerulară care evoluează de la îngroșarea capsulei Bowman pînă la scleroză și hialinizarea glomerulară. Reacția fibrocitară interstițială foarte intensă, care are ca urmare producerea de retracții și cicatrice care pot imprima rinichiului un aspect lobulat, constituie substratul microscopic histopatologic al atrofiei renale, constatată la examenul macroscopic. Uneori, în țesutul cicatriceal apar depozite de calciu (în general oxalat de calciu) sau în lumenul tubular precipitate de methemoglobină, peste care s-au supraadăugat diferite săruri.

Urina este uneori de culoare maronie, iar la proba pentru indofenol poate da reacție pozitivă, element de care trebuie să se țină seamă în interpretarea corectă a acestui rezultat.

Tabloul clinic în acest stadiu evolutiv al nefritei interstițiale postfenacetinice (dureri lombare, poliurie) se intrică cu manifestările clinice ale celorlalte aparate și sisteme afectate de tratamentele de lungă durată cu această substanță. Astfel, bolnavii au diferite tulburări nervoase de tip depresiv, tulburări digestive, semne generale de anemie și coloratie violet-albastră-pămîntie a tegumentelor.

Evoluția bolii este gravă, spre insuficiență renală cronică, uremie și moarte. Potențialul evolutiv grav al bolii este dat și de faptul că timp îndelungat manifestările clinice, capabile să atragă atenția asupra acestei afecțiuni, lipsesc.

Tratamentul acestui grav accident terapeutic este, din păcate, ineficient pînă la ora actuală. Măsurile de ordin profilactic trebuie să vizeze evitarea folosirii fenacetinei și oricărui preparat care conține în compoziția sa această substanță.

O dată declarată nefropatia interstițială, trebuie suprimat tratamentul cu fenacetină. Pentru împiedicarea precipitării tubulare a methemoglobinei se recomandă administrarea de substanțe alcalinizante, care au, în plus, avantajul acțiunii reducătoare asupra methemoglobinei, favorizînd transformarea acesteia în hemoglobină.

Modificările histopatologice renale nu pot fi influențate de nici un tratament, ele în general evoluînd ca și în afara oricărei intervenții terapeutice.

În cazurile grave, dializa extrarenală poate fi de real folos, permițînd reechilibrarea bioumorală și ameliorarea, pentru un timp, a stării generale.

Tratamentul antibiotic este util în măsura în care este influențată componenta bacteriană a nefropatiei, dar care nu poate influența, însă, modificările histopatologice renale constituite.

Manifestările hemoragice au fost descrise în timpul administrării de fenacetină, mai ales la femei. La acestea *metroragia* poate constitui primul (sau un) semn revelator al intoxicației cronice cu această substanță, care atrage atenția și asupra celorlalte accidente terapeutice pe care le produce fenacetina.

Mecanismul de producere a manifestărilor hemoragice pe care le produce fenacetina nu este cunoscut. Se consideră că este vorba de intervenția substanței asupra mecanismului de coagulare, interferînd cu reacțiile chimice de activare a unor factori care participă la procesul de coagulare și care se găsesc în stare inactivă, de profactori.

Scanned with OKEN Scanner

Imposibilitatea activării acestora privează întregul mecanism de coagulare de elemente necesare desfășurării normale a etapelor acestui proces, cu posibilitatea apariției unor manifestări hemoragice. La femei, probabil că aceste condiții se realizează mai ușor, datorită faptului că periodic se produc modificări ale echilibrului între factorii coagulanți și cei anticoagulanți.

Sindromul de abstinență contestat de unii autori, constituie o realitate întîlnită curent în practica medicală. Suprimarea bruscă a administrării fenacetinei, mai ales la persoanele care au primit mult timp această substanță, poate fi urmată de o hiperexcitabilitate a sistemului nervos central. Astfel, acești bolnavi se plîng de *insomnii* rebele, au *halucinații, delir,* care sînt uneori destul de supărătoare, atît prin intensitate, cît și prin durata lor (în general 3—5—7 zile).

Pentru a evita manifestările nervoase de tip excitant central, este recomandabil ca suprimarea administrării fenacetinei să se facă regresiv, pe o pantă lentă, diminuarea dozelor fiind suficientă pentru a preveni sindromul de abstinență.

La nou-născuți și copiii mici fenacetina poate induce unele accidente terapeutice de gravitate mult mai mare decît la adulți.

Sensibilitatea mai mare a copiilor mici, sugarilor și nou-născuților la fenacetină este explicată, pe lîngă acțiunea hemolitică a substanței, de factorii adjuvanți ; dintre aceștia mai importanți sînt : scăderea capacității funcționale a glucuronil-transferazei (enzima glicuronoconjugării hepatice a bilirurbinei) și imposibilitatea eliminării bilirubinei indirecte, ea nefiind solubilă și neputînd trece prin filtrul glomerular, cu depunerea ei consecutivă în nucleii cenușii centrali (putamen, *globus pallidus,* cornul Ammon, talamus, nucleii subtalamici) și în cortexul cerebelos. În acest sens, merită semnalat faptul că cercetări efectuate în ultimul deceniu au arătat că numai o parte, care în general nu depășește 20—25%, dintre cazurile de *icter nuclear* recunosc ca mecanism de producere incompatibilitatea maternofetală ; jumătate pînă la două treimi prezentau deficit în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază, iar restul de circa 10% nu prezentau nici una dintre cele două anomalii. Din acest unghi, trebuie reconsiderat punctul de vedere clasic, potrivit căruia icterul nuclear constituie una din formele de manifestare sau o complicație a icterului grav al nou-născutului, al cărui mecanism de producere era exclusiv imunologic — incompatibilitatea materno-fetală.

Avînd în vedere capacitatea oxidantă a fenacetinei, cu consecințele sale methemoglobinizante și hemolitice, este contraindicată utilizarea acestei substanțe la nou-născuți, la care poate declanșa accidente hemolitice și neurologice (la deficienții enzimatici eritrocitari), și la sugari și copiii pînă la vîrsta de 3 ani, la care poate declanșa accese de methemoglobinemie.

★

Dată fiind valoarea terapeutică redusă și accidentele terapeutice grave pe care le produce fenacetina, este recomandabil să fie scoasă din arsenalul terapeutic, modern. Aceasta cu atît mai mult, cu cît există, în prezent, numeroase preparate antinevralgice care conțin cantități relativ mari de fenacetină, care, administrate timp îndelungat și fără nici un control clinic și biologic,

Scanned with OKEN Scanner

pot influența mai mult sau mai puțin manifestările clinice ale afecțiunii respective, dar care sigur vor provoca grave accidente terapeutice, în special hematologice și renale. În patologia umană nu există nici o afecțiune care să necesite în mod expres tratamentul fenacetinic ; în schimb, există numeroase situații patologice în care administrarea sa este dăunătoare. În această categorie intră toate stările de hipoxie de origine bronhopulmonară (bronșite cronice, scleroemfizemul pulmonar, fibrozele pulmonare, supurațiile pulmonare), cardiacă (cardiopatii diverse, în special cele cianogene, insuficiența cardiacă etc.) sau hematologică (anemiile) : de asemenea, fenacetina este contraindicată la bolnavii renali.

Aceste considerente pot constitui argumente suficiente pentru scoaterea fenacetinei din arsenalul terapeutic modern.

SĂRURILE DE AUR

Cu toate că arsenalul terapeutic antireumatic s-a îmbogățit mult în ultimii ani, prin apariția glucocorticoizilor, fenilbutazonei și derivaților săi ca și indometacinei, sărurile de aur continuă să ocupe un rol — din ce în ce mai mic — în tratamentul anumitor forme de reumatism. Numărul mare de studii și cercetări experimentale și clinice nu a reușit încă să elucideze mecanismul de acțiune a sărurilor de aur. Deși veche, afirmația lui Tegner privitoare la acțiunea crizoterapiei în poliartrita reumatoidă : *„Se tratează o boală cu etiologie necunoscută printr-un medicament cu acțiune necunoscută"* este încă de actualitate și astăzi, după 30 de ani de la emiterea ei.

În vederea explicării efectelor favorabile ale acestui tip de medicație în unele forme de reumatism, s-a emis ipoteza stimulării mecanismelor de apărare nespecifică a organismului, ceea ce a constituit punctul de plecare al utilizării sărurilor de aur în diferite stări patologice (în afara reumatismului), în care nu există o medicație eficientă.

Dintre numeroasele interpretări ale mecanismului de acțiune a sărurilor de aur, care contribuie și la lămurirea unora dintre efectele secundare nedorite ale lor, reținem două, care par mai verosimile, și anume cele care consideră că este vorba de stimularea nespecifică a mecanismelor de apărare a organismului.

a) Una pune la baza acestui mecanism depunerea aurului în celulele reticuloendoteliale. În sprijinul acestui punct de vedere pledează concentrația crescută a acestor săruri în splină și în ficat, organe cu bogat țesut reticulohistiocitar ; conținutul în aur al acestor organe este mai mare în cazul administrării preparatelor insolubile captate de fagocite și depuse în celulele sistemului reticuloendotelial. De altfel, după administrarea unei doze de 25 mg (doză curent folosită în tratamentul antireumatic), numai circa 5% din substanță se elimină în primele 24 de ore, apoi în următoarele 7 zile încă 10%, în organism rămînînd — după o săptămînă de la injectare — aproximativ 85% din cantitatea introdusă.

b) Altă ipoteză consideră că sărurile de aur determină un șoc proteic benign, asemănător celui produs de vaccinoterapia cu vaccin antitific, folosită

Scanned with OKEN Scanner

ca tratament nespecific în terapia poliartritei reumatoide. Privită prin această prismă, valoarea terapeutică a sărurilor de aur este cea a unei proteinoterapii nespecifice.

Trebuie menționată, de asemenea, ipoteza potrivit căreia sărurile de aur influențează metabolismul polizaharidelor substanței fundamentale. Această ipoteză se bazează atît pe datele experimentale *in vitro* și *in vivo* (scăderea capacității funcționale a transaminazei, enzimă care intervine în sinteza glucozamino-6-fosfatului, în homogenatele de țesut conjunctiv), cît și pe datele clinice. Faptul că acțiunea antiinflamatoare și cea asupra colagenului se exercită după o perioadă de latență de circa 6—10 săptămîni pledează în favoarea intervenției unui mecanism metabolic în explicarea acțiunii. În ultimă analiză, sărurile de aur își exercită acțiunea influențînd permeabilitatea celulară și capilară.

Faptul că cea mai mare parte din cantitatea sărurilor de aur introdusă în organism este reținută în sistemul reticuloendotelial sugerează posibilitatea intervenției acestor substanțe în mecanismele imunobiologice de apărare a organismului. Este posibil ca existența aurului în aceste celule să inducă perturbări în activitatea acestora și să reducă unele elemente ale componentei fiziologice a răspunsului imunoalergic și mai ales componentele patologice ale acestui proces biologic.

Indiferent de mecanismul intim al acțiunii și de sediul acesteia, rațiunea utilizării sărurilor de aur în diferite forme de reumatism (poliartrita reumatoidă, artrite infecțioase), în colagenoze (lupusul eritematos), ca și în vederea modificării terenului pe care evoluează diferite boli alergice (de exemplu astmul bronșic) constă în :

— acțiunea antiinflamatoare nespecifică ;

— acțiunea asupra substanței fundamentale ;

— acțiunea imunosupresivă în formele cronice trenante, cu componentă imunopatologică importantă.

În terapeutică se folosesc, fie săruri anorganice complexe, fie compuși organici de aur. Dintre aceștia mai frecvent utilizați sînt : aurotioglucoza (Solganal), aurotiobenzimidazol carboxilatul de sodiu (Aurotiol), tiomalatul de sodiu și aur (Miocrisina), tiosulfatul de sodiu și aur (Sanocrizina), aurotiopropansulfonatul de sodiu (Alocrizina), sulfidul de aur coloidal (Aurol-Sulfid), aurotio-p-aminobenzoatul de sodiu (Krisolgan).

Numărul mare al preparatelor de aur nu este justificat, deoarece eficacitatea lor și efectele secundare nedorite sînt practic, aceleași ; conținutul în aur este aproximativ același, egal pentru toți compușii folosiți în terapeutică : în general 40—50%. Unele dintre aceste preparate medicamentoase fiind hidrosolubile, se administrează intravenos (sub formă de soluții) sau intramuscular (suspensii apoase sau uleioase), iar altele sînt liposolubile, fapt care impune administrarea lor numai intramuscular.

Dintre preparatele citate, Solganolul oleos este cel mai mult folosit în terapeutică.

Efectele secundare nedorite ale sărurilor de aur sînt importante și impun prudență și chiar o anumită conduită terapeutică în administrarea lor

Scanned with OKEN Scanner

la anumiți bolnavi. Particularitățile metabolice ale sărurilor de aur — eliminarea redusă (5—15% din doza administrată), restul acumulîndu-se în organism — explică pe de o parte posibilitatea reținerii în organism a unor cantități totale de pînă la 1 g de substanță activă și pe de altă parte și accidentele terapeutice. Din acest punct de vedere, preparatele liposolubile par mai dezavantajoase, prin eliminarea lor mai lentă. Mai frecvent survin tulburări cutaneo-mucoase, hematologice și renale.

În ceea ce privește frecvența efectelor secundare nedorite ale crizoterapiei, acestea au suferit o scădere importantă, pe măsură ce locul sărurilor de aur în terapia reumatismului a fost luat de preparate mult mai active și pe măsură ce dozele folosite sînt mai mici în cadrul tratamentului complex al acestor afecțiuni. La începutul introducerii în terapeutică a sărurilor de aur, incidența accidentelor terapeutice imputabile acestui tip de medicație era de 1/4 din totalul tratamentelor efectuate ; în ceea ce privește gravitatea acestor accidente medicamentoase, trebuie menționat faptul că unul din 30 de bolnavi făceau accidente grave, iar unul din 200 era chiar mortal.

La majoritatea cazurilor, cele mai multe și cele mai grave accidente terapeutice postcrizoterapie apar precoce, în cursul primei serii de tratament ; apariția efectelor secundare nedorite în timpul celei de-a doua și a treia serii este posibilă, dar această modalitate este mult mai rară decît precedenta. De asemenea, există cazuri în care reacțiile nocive se produc abia după terminarea tratamentului crizoterapic. Merită menționată frecvența mare a accidentelor medicamentoase la bolnavii de reumatism a cărui vechime este mai mare de 10 ani, în comparație cu cei la care procesul reumatismal este de dată mai recentă.

Părerea că incidența și gravitatea acțiunilor toxice ale sărurilor de aur este proporțională cu concentrația plasmatică a aurului nu pare conformă cu realitatea ; dacă este adevărat că toxicitatea preparatelor coloidale de aur — care nu ajung să realizeze concentrații plasmatice măsurabile — este mică, nu este mai puțin adevărat că valoarea terapeutică a acestora este foarte slabă, dacă nu chiar nulă.

Manifestări din partea mucoaselor sînt relativ frecvent întîlnite în practica medicală, dar fiind deseori de mică importanță pot trece neobservate sau necorelate cu medicația cu săruri de aur. În general, *sînt afectate mucoasele diferitelor segmente ale tubului digestiv : bucală, faringiană, esofagiană, gastrică, a intestinului subțire și a colonului.* Se manifestă în funcție de localizare, prin disfagie, senzație de uscăciune a gurii, iar, din punct de vedere obiectiv, prin hiperemia mucoasei, care devine lucioasă, cu puncte hemoragice. Uneori pot fi interesate și alte mucoase, mai frecvent afectată fiind mucoasa vaginală (vaginita postcrizoterapie).

După întreruperea administrării sărurilor de aur, la interval relativ scurt, toate tulburările subiective și obiective ale mucoaselor dispar spontan ; rareori este nevoie de tratament local (dezinfectant, stimulant al epitelizării, decongestiv).

Manifestările cutanate sînt variate sub raportul intensității, mergînd de la simple *erupții cutanate* eritematoase pînă la dermita exfoliativă, al cărei prognostic este foarte grav. În marea majoritate a cazurilor, erupțiile sînt benigne și diminuă, apoi dispar după un timp variabil de la apariție, chiar în condi-

Scanned with OKEN Scanner

ţiile continuării tratamentului. În general leziunile cutanate sînt precedate de *prurit*, care are valoare de simptom semnal, mai ales în formele cu evoluţie gravă (dermita exfoliativă). În vederea sesizării acestui efect secundar nedorit este recomandabil să se cerceteze apariţia pruritului la bolnavii care urmează tratament cu săruri de aur şi să se reducă doza sau să se mărească intervalul între două administrări ale preparatului respectiv.

În cazurile grave, pe lîngă întreruperea administrării substanţei, se impune şi un tratament antidotic. Reducerea toxicităţii se obţine în practică prin realizarea unor complexe inofensive sau prin scoaterea toxicului din combinaţiile sale active şi transformarea lui într-o formă inactivă. În acest scop se foloseşte dimercaprolul (DMP) în doze moderate, timp îndelungat, a cărei acţiune favorabilă se datoreşte capacităţii de a înlocui competitiv aurul (ca toate metalele grele de altfel) la nivelul grupărilor SH ale enzimelor oxido-reducătoare tisulare.

Reacţiile chimice care au ca rezultat inactivarea sărurilor de aur se produc schematic, astfel :

$$\underbrace{\begin{matrix}\text{Proteină} - \text{S} \\ \text{Proteină} - \text{S}\end{matrix}\!\!>\!\text{Au} - \text{R}}_{\text{Aurul fixat pe sistemul enzimatic}} + \underbrace{\begin{matrix}\text{HS} - \text{R} \\ | \\ \text{HS} - \text{R}\end{matrix}}_{\text{DMP}} \rightarrow \underbrace{2\ \text{Proteină SH}}_{\text{Sistemul enzimatic}} + \underbrace{\text{R} - \text{Au}\!<\!\begin{matrix}\text{S} - \text{R} \\ \text{S} - \text{R}\end{matrix}}_{\text{Aurul fixat de către DMP}}$$

Doza zilnică de dimercaprol este de 300—500 mg, repartizată în mai multe prize, la interval de 4—6 ore în primele zile, iar apoi în 2 prize zilnice. Rezultatele sînt cu atît mai bune, cu cît administrarea se face mai aproape de momentul apariţiei manifestărilor cutanate.

Tulburările morfofuncţionale renale sînt relativ frecvente şi pot să fie uneori destul de grave, dacă nu sînt sesizate la timp ; sînt cu atît mai importante, cu cît, la început, nu au expresie clinică, decelarea lor făcîndu-se prin diferite examene complementare sau prin explorări funcţionale. La aproximativ jumătate dintre bolnavii care urmează tratament cu săruri de aur, se întîlnesc *albuminurie*, *microhematurie* (iniţial de mică importanţă) ; acestea se pot accentua progresiv, iar la administrările ulterioare pot să ajungă pînă la instalarea insuficienţei renale acute. Decelarea în urină a unor albumine cu greutate moleculară pînă la 100 000 sugerează că mecanismul afectării renale este mixt, glomerulotubular. Astfel, pe lîngă proteinele cu greutate moleculară sub 60 000, care traversează în mod normal membrana glomerulară, prin filtrul glomerular trec şi unele cu greutate mai mare. În trecerea lor prin tubi, a căror capacitate funcţională este afectată de tratamentul cu săruri de aur, aceste proteine nu se mai reabsorb tubular, ceea ce are ca urmare apariţia lor în urină. În funcţie de cantitatea de aur care se elimină prin rinichi, capacitatea funcţională tubulară poate fi afectată numai prin scăderea sa sau poate evolua pînă la necroză de coagulare a tubilor renali. Apariţia insuficienţei renale acute, pe lîngă întreruperea tratamentului, impune administrarea de substanţe antidot, dintre care cea mai indicată este, ca şi în cazul accidentelor cutanate, dimercaprolul.

Ca măsură de prudenţă, este recomandabil a se cerceta — periodic — răspunsul rinichiului la tratamentul cu săruri de aur. În acest sens, efectuarea,

Scanned with OKEN Scanner

săptămînal, a examenului sumar de urină pe toată durata tratamentului este deosebit de utilă, permiţînd sesizarea precoce a eventualelor tulburări funcţionale renale şi modificarea posologiei şi — la nevoie — chiar suprimarea tratamentului.

În interpretarea corectă a modificărilor urinare, trebuie să se aibă totdeauna în vedere faptul că la circa jumătate dintre bolnavii care urmează tratament cu săruri de aur se constată albuminurie discretă (sub 1 g în 24 de ore), fără ca aceasta să impună modificarea posologiei, ci numai supravegherea atentă în continuare.

Tulburări hematologice pot apărea uneori în timpul tratamentului cu săruri de aur. Pot fi interesate una sau mai multe serii ; mai frecvent, însă, este afectată seria albă, cu apariţia leucopeniei, care poate să ajungă, în formele grave, pînă la agranulocitoză. Rareori se constată trombocitopenie şi anemie.

Leucopenia este întîlnită în grade diferite în timpul tratamentului, însă, de cele mai multe ori, nu constituie un factor de temut, care să impună modificarea posologiei preparatului respectiv. Scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic cu 1 000—1 500 de elemente/mm³ trebuie să reţină atenţia celui care conduce tratamentul, încît acesta, fiind avizat, să sesizeze cît mai precoce leucopenia şi să întrerupă tratamentul în cazul în care scăderea numărului elementelor albe depăşeşte cifra de 1 500. Uneori progresiv, alteori chiar de la primele administrări, numărul leucocitelor poate scădea la 2 000/mm³ şi chiar sub aceste valori, modificare hematologică care îndreptăţeşte diagnosticul de *agranulocitoză*. Întreruperea tratamentului este, în aceste cazuri, obligatorie şi instituirea antibioterapiei, corticoterapiei şi a perfuziilor de sînge trebuie făcută cît mai repede, deoarece chiar după suprimarea administrării sărurilor de aur, durata de acţiune — respectiv acţiunea toxică medulară — se prelungeşte cu încă 7—10 zile pînă la eliminarea din organism.

Trombocitopenia constituie accidentul hematologic cel mai frecvent întîlnit în cursul crizoterapiei ; aceasta denotă că seria trombocitară este cea mai sensibilă la acţiunea aurului, atît direct cît şi prin mecanism alergic. Dacă uneori trombocitopenia nu are expresie clinică, de cele mai multe ori însă ea se manifestă prin sindrom hemoragic cutaneo-mucos, de intensităţi diferite ; o parte din cazurile mortale citate în literatură ca urmare a tratamentului cu săruri de aur sînt produse prin diateză de sîngerare, în care trombocitopenia constituie factorul patogenic principal.

Anemia, de cele mai multe ori puţin importantă, poate fi, în unele cazuri, severă, evoluînd pînă la anemie aplastică.

În general, intensitatea accidentelor hematologice este în funcţie de durata tratamentului, precum şi de dozele folosite ; acest fapt sugerează un mecanism toxic medular, pe care îl exercită aurul asupra tuturor celor 3 serii celulare. Uneori, însă, aceste accidente apar chiar de la primele administrări, aspect care ridică problema unui alt mecanism de producere decît cel mielotoxic. În aceste cazuri, este vorba, foarte probabil de un mecanism alergic, anemia, trombocitopenia şi leucopenia constituind forme diferite de manifestare a sensibilizării la aceşti derivaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Suprimarea tratamentului este suficientă, în majoritatea cazurilor, să ducă la normalizarea tabloului sanguin periferic. În cazurile grave (agranulocitoză, trombocitopenii marcate, cu manifestări hemoragice), tratamentul substitutiv prin transfuzii de sînge proaspăt, corticoterapia și medicația antibiotică sînt absolut necesare pentru recuperarea bolnavului.

Mecanismul de producere a accidentelor crizoterapiei este complex. Apariția precoce a manifestărilor cutanate și a celor hematologice, însoțite de ascensiune termică și uneori de eozinofilie, sugerează un mecanism alergic în producerea lor. Alterările renale recunosc un mecanism toxic direct, iar cele digestive (mai corect ale mucoaselor) nu sînt încă elucidate.

Alte accidente terapeutice grave, ca de exemplu, cele *neuropsihice* (nevrită periferică, encefalită) și *hepatice*, mai frecvente înainte, sînt numai în mod excepțional întîlnite astăzi, în condițiile unei posologii corect stabilite și ale îmbogățirii arsenalului terapeutic antireumatic.

În vederea reducerii la minimum a efectelor secundare nedorite ale crizoterapiei, se recomandă ca tratamentul să se înceapă cu doze mici și să se crească progresiv, ajungîndu-se la doza terapeutică abia după 4—5 administrări. Se folosesc inițial doze de 10—15 mg, care sînt crescute la 25—30—40—50 mg pe injecție, fără să se depășească 50—100 mg pentru o priză. Acest mod de administrare are avantajul efectelor secundare reduse, fără să fie influențată eficacitatea terapeutică. În stabilirea dozei pentru o administrare, pentru o cură ca și a dozei totale trebuie să se țină seamă de faptul că incidența cea mai mare a accidentelor terapeutice se constată la începutul tratamentului și că durata și intensitatea acestora este proporțională cu cantitatea totală de aur folosită. Indiferent de indicația clinică, sărurile de aur trebuie administrate la interval de 4—7 zile, în doză medie de 50 mg pentru o priză, totalizînd 750—1 000 mg/cură. Repetarea unei noi cure se poate face după un interval de 3—4 săptămîni. Lipsa răspunsului terapeutic — sub raport subiectiv sau obiectiv — în urma administrării unei doze totale de 2 000 mg, constituie un indiciu care obligă la renunțarea la acest tratament: continuarea tratamentului în aceste condiții ar mări foarte mult riscul accidentelor terapeutice.

Pentru evitarea accidentelor terapeutice grave, este recomandabil a se contraindica formal sărurile de aur la bolnavii cu afecțiuni renale glomerulo-tubulare, hematologice, cutanate ca și la persoanele cu manifestări alergice importante; de asemenea, este prudent să se evite administrarea acestui tip de medicație la femei în perioada de graviditate (pentru evitarea inducerii unor efecte toxice asupra embrionului sau fătului) și la persoanele în vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI HORMONALE

MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ

INSULINA

Cu toate că au trecut aproape 50 de ani de la descoperirea de către Banting și Best a principiului hipoglicemiant antidiabetic pancreatic, timp în care chimia de sinteză a făcut progrese deosebit de importante, insulina continuă să ocupe locul principal în tratamentul diabetului.

Obținerea sub formă cristalizată, sinteza pe cale chimică și artificiile biochimice efectuate în vederea prelungirii acțiunii hipoglicemiante au contribuit la creșterea valorii terapeutice a insulinei, chiar în condițiile îmbogățirii arsenalului terapeutic al diabetului cu biguanidine și sulfamide hipoglicemiante.

Dacă unele dintre inconvenientele legate de modul de administrare a insulinei au fost îndepărtate sau reduse (ca, de exemplu, ritmicitatea la intervale scurte), altele însă nu au putut fi de loc influențate ; din această ultimă categorie face parte administrarea exclusiv pe cale parenterală, dezavantaj major dacă se are în vedere necesitatea și obligativitatea continuării tratamentului tot timpul vieții. Nu s-a reușit să se obțină preparate active pe cale orală (insulina avînd structură proteică este inactivată de sucurile digestive, începînd cu sucul gastric). Dificultățile tehnice nu au putut fi depășite în acest sens, spre deosebire de alte substanțe medicamentoase, la care a fost posibilă obținerea de preparate rezistente la acțiunea sucului gastric (penicilina, de exemplu). De asemenea, introducerea insulinei în circulația generală, considerată ca nefiziologică, a fost incriminată în geneza complicațiilor arteriale ale diabetului zaharat.

Dintre accidentele insulinoterapiei unele se datoresc iritației locale pe care o exercită substanța administrată timp îndelungat, altele se produc prin supradozare, iar o altă parte se datoresc exclusiv insulinei.

Manifestările locale interesează în special hipodermul, la nivelul căruia se produc leziuni distrofice : atrofie sau dimpotrivă hipertrofie. În cazul în care se produce acumulare de țesut adipos în compartimentele formate de tracturile fibroase conjunctive groase ale hipodermului care sînt orientate oblic de sus în jos sau cînd rețeaua alveolară fină conjunctivă trimite expansiuni în interio-

Scanned with OKEN Scanner

rul alveolei, tegumentele apar, atît la inspecție, cît și la palpare, cu suprafață neregulată, cu zone indurate, în general bine delimitate, realizînd *hipertrofia grasă* sau *lipomatoza*. Alteori se produce hipertrofia și hiperplazia structurilor conjunctive ale hipodermului, fapt ce are ca urmare reducerea cantității de grăsime acumulată între ochiurile sincițiului reticulat conjunctiv; se produce o adevărată atrofie grasă — *lipodistrofie* — cu modificarea importantă a structurii macroscopice a pielii, care ia aspect ciuruit.

Sînt interesante de reținut cîteva fapte de observație care atestă apariția atrofiei localizate a grăsimii subcutanate, cu frecvență maximă în primii 2 ani de tratament. Vîrstele cele mai afectate de accidentul terapeutic sînt cele tinere, ajungînd pînă la 50% din totalul bolnavilor în vîrstă de pînă la 20 de ani. După această vîrstă, proporția persoanelor afectate scade la 25%, din care femeile reprezintă cea mai mare parte (20%, față de 5% bărbați).

Mecanismul de producere a acestor leziuni hipodermice nu este complet elucidat. În producerea lipomatozei s-a incriminat un mecanism de tip antagonist plasmatic insulinic, și anume antagonistul sin-albinic, descris de Wallance-Owen. Țesutul adipos se caracterizează printr-o activitate scăzută a acestui antagonist, ceea ce ar face posibilă exagerarea acțiunii lipogenetice a insulinei în regiunea învecinată locului de injecție; prin acest mecanism se poate explica apariția uneori a leziunilor hipertrofice ale hipodermului, la distanță de locul de administrare a insulinei.

Leziunile lipodistrofice, spre deosebire de cele hipertrofice care se datoresc insulinei, sînt produs prin iritația pe care o exercită substanțele stabilizatoare din diferitele preparate de insulină. Iritația cronică stimulează activitatea fibroblastică-fibrocitară a țesutului conjunctiv hipodermic, care produce aspectul caracteristic al pielii în regiunea respectivă.

Reacțiile locale produse în urma administrării subcutanate a insulinei pot fi diminuate și chiar evitate prin schimbarea frecventă a locului în care se practică injecția; în acest sens este recomandabil a se folosi și regiunea anterioară a coapsei, încît să se reducă la cel puțin jumătate numărul injecțiilor făcute în aceeași regiune. Altă soluție este injectarea insulinei intramuscular, dar în acest caz trebuie ținut seama că rezorbția este mai rapidă.

Abcesele locale care se produc în cursul insulinoterapiei țin mai mult de nerespectarea regulilor de asepsie și antisepsie decît de modificările trofice locale pe care le produce injectarea repetată a substanței. De aceea se impune multă atenție, chiar și atunci cînd injecțiile se efectuează de către personal medico-sanitar, dar mai ales atunci cînd bolnavii își fac singuri injecțiile (autoinjecțiile). În acest sens, trebuie atrasă atenția bolnavilor în mod deosebit asupra riscului abceselor, în cazul nerespectării regulilor de administrare a substanțelor injectabile.

Supradozarea insulinei se poate produce, atît ca un accident acut, cît și ca supradozare cronică.

Supradozarea acută este mai frecvent întîlnită în practica medicală, foarte probabil în legătură cu tabloul clinic manifest, care permite diagnosticarea cu relativă ușurință și instituirea tratamentului, capabil ca în scurt timp să ducă la amendarea manifestărilor clinice. În general supradozarea acută se produce prin administrarea insulinei în doze mai mari decît cele necesare sau, din contră, în doze corespunzătoare hiperglicemiei și glicozuriei, însă atunci cînd

Scanned with OKEN Scanner

bolnavul — din diferite motive — nu s-a putut alimenta în timp util. Tabloul clinic al supradozării acute insulinice este cel al crizei hipoglicemice, caracterizat prin două feluri de manifestări clinice : a) cele care țin de scăderea concentrației sanguine de glucoză și b) cele datorite intrării în acțiune a factorilor compensatori simpaticoadrenergici. La început bolnavii au senzație de foame, dureri epigastrice, anxietate, irascibilitate și transpirații moderate. De regulă acest tablou clinic apare cînd concentrația sanguină a glucozei scade de la 0,9 pînă la 0,7 g ‰. De altfel, în cazul administrării insulinei în situațiile în care bolnavul urmărește să se îngrașe, se recomandă să se aștepte apariția acestei simptomatologii, după care se va alimenta.

Cînd glicemia scade de la 0,7 pînă la 0,5 g ‰, anxietatea se accentuează, transpirațiile devin profuze, apar tremurături, incoordonare a mișcărilor, palpitații, tahicardie. Examenul obiectiv decelează în această fază hiperreflectivitate osteotendinoasă, hiperexcitabilitate neuromusculară, semnul Babinski (uneori), tulburări de ritm (în special extrasistolie), midriază. Uneori pot apărea chiar convulsii (se estimează că acestea apar la circa o treime dintre bolnavi).

Scăderea concentrației sanguine a glucozei de la 0,45 pînă la 0,4 g‰ se caracterizează prin pierderea cunoștinței, pe de o parte și tulburări din partea sistemului nervos pe de alta. Datorită sensibilității inegale a diferitelor segmente ale nevraxului la lipsa de glucoză și de oxigen, segmentele mai nou apărute filogenetic sînt mai sensibile, fapt care explică apariția precoce a tulburărilor psihice, în comparație cu cele care traduc suferința etajelor inferioare (bulbare, de exemplu).

Deoarece creierul, care este insulinoindependent, folosește ca material energogen exclusiv glucoza, manifestările clinice ale supradozării insulinei vor fi de ordin neurologic și psihic. În cazul hipoglicemiei severe, captarea masivă a glucozei de către țesuturile insulinoindependente face ca intrarea glucozei în celula nervoasă să se reducă foarte mult, pînă aproape la zero ; cu toate acestea, intrarea oxigenului în celula nervoasă nu numai că nu este stingherită, dar este chiar semnificativ crescută. Aceasta face ca, în ciuda reducerii consumului de glucoză, oxigenul să continue să se consume normal, utilizînd pentru aceasta materialul de rezervă (glicogen, lipide, proteine), care se află înmagazinat în celula nervoasă. Instalarea comei prin supradozare insulinică se face atunci cînd, în urma epuizării rezervelor energetice din celula nervoasă cerebrală, alături de scăderea consumului de glucoză scade și consumul de oxigen.

În stadiile inițiale ale comei predomină semnele de simpaticotonie (tahicardie, midriază, transpirații etc.) și de hipertonie musculară (contracturi tonice, spasme de torsiune, contracturi tetaniforme), iar în stadiile avansate — de comă profundă — predomină semnele de hipervagotonie (bradicardie, mioză etc.), care traduc alterarea gravă, chiar ireversibilă, a metabolismului celulei nervoase.

Urgență medicală, coma hipoglicemică produsă prin supradozarea acută a insulinei impune instituirea imediată a tratamentului cu soluții concentrate de glucoză 30—40%, administrate pe cale intravenoasă, în cantități variabile, pînă la revenirea cunoștinței, după care tratamentul poate fi continuat pe cale orală.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile ușoare sau cînd a fost sesizată instalarea accidentului hipoglicemic încă de la primele sale manifestări, ingerarea cîtorva bucăți de zahăr este capabilă să ducă la dispariția tabloului clinic, scutind bolnavul de o serie de suferințe care, neîndoielnic, contribuie și mai mult la perturbarea metabolismului glucidic și așa destul de neechilibrat prin hipersecreție reactivă a hormonilor antiinsulari.

În vederea evitării acestui accident terapeutic, este recomandabil ca bolnavii diabetici care urmează tratament cu insulină să aibă în permanență la îndemînă o felie de pîine, un fruct sau cîteva bucăți de zahăr, pentru ca, la cele mai mici semne de supradozare insulinică, să le ingere, contracarînd astfel acțiunea excesului de insulină.

În cazul în care, în fața unei come, la un diabetic, nu se poate face diagnosticul diferențial între coma hipoglicemică și cea hiperglicemică (cazuri rarissime, deoarece coma diabetică evoluează cu mari tulburări respiratorii, halenă acetonică și deshidratare masivă), se va considera drept comă hipoglicemică și tratată ca atare. Aceasta, deoarece hipoglicemia, indiferent de valoarea sa, este mult mai periculoasă decît hiperglicemia, iar proba terapeutică își face dovada eficacității într-un timp foarte scurt (cîteva minute, în general).

Supradozarea cronică este poate, la fel de periculoasă ca și supradozarea acută de insulină, deoarece poate trece deseori neobservată, iar manifestările clinice ale acesteia pot fi eronat interpretate și nepuse în legătură cu tratamentul insulinic.

Acest accident terapeutic se întîlnește mai ales în cazul folosirii preparatelor de insulină cu resorbție întîrziată. Dacă realizarea acestor preparate a contribuit la creșterea valorii terapeutice a insulinei (reducînd numărul injecțiilor), în schimb a contribuit la producerea acestui tip de efect secundar nedorit care, în cazul folosirii insulinei cu acțiune rapidă, nu erau practic cunoscute.

Perioada de latență de circa 10 minute, producerea efectului maxim după 2—4 ore de la administrare, ca și durata acțiunii hipoglicemiante de 4—6 ore, constituie caracteristici farmacodinamice deosebite ale insulinei cu acțiune de scurtă durată. Practic, de la ultima administrare din cursul zilei și pînă la culcare, substanța își exercită acțiunea maximă și efectul începe să scadă chiar pînă la dispariție. În aceste condiții, bolnavii au, în timpul nopții, un echilibru glucidic relativ stabil, favorizat de vagotonia nocturnă fiziologică care nu era generator de tulburări deosebite de ale bolii de bază.

Preparatele de insulină cu acțiune prelungită — insulina retard — realizează complexe macromoleculare, din care insulina este eliberată în circulație lent și — lucru important — neuniform. Prin aceasta se creează posibilitatea ca, în raport cu ritmul alimentației, concentrația plasmatică a insulinei să nu fie suficientă, iar pe de altă parte această concentrație să se mențină crescută și în timpul nopții, cînd cel puțin 10—12 ore, bolnavii nu se alimentează. Din acest punct de vedere, trebuie să se țină seama, atît de perioada de latență și durata resorbției insulinei, cît și de durata totală a acțiunii (timpul în care toată cantitatea de substanță activă este eliberată în circulație).

În cazul în care în cursul nopții se realizează scăderi importante ale concentrației sanguine a glucozei, ca urmare a eliberării de insulină în cantități

Scanned with OKEN Scanner

superioare celor necesare în acest timp, în funcţie de gradul hipoglicemiei se poate instala coma hipoglicemică sau bolnavul poate face crize hipoglicemice. Dacă este destul de uşor de sesizat şi de diagnosticat coma, chiar şi de către persoane fără instrucţie specială, în schimb manifestările produse de hipoglicemia nocturnă sînt, de cele mai multe ori, greu de diagnosticat, chiar de către medic. Astfel se explică faptul că aceşti bolnavi se prezintă la medic pentru diferite suferinţe neurologice sau psihice, care sînt deseori interpretate ca: isterie, tumoare cerebrală, nevroză astenică etc. Bolnavii au somnul foarte agitat, în special după miezul nopţii, cu coşmaruri, strigă în somn, transpiră foarte mult şi deseori au poziţii bizare ale corpului; trezirea se face cu dificultate şi bolnavii se simt dimineaţa mai obosiţi decît seara la culcare. După administrarea primei doze de insulină aceste tulburări diminuează şi chiar dispar, tot timpul zilei bolnavii simţindu-se, în general, bine, iar somnul de după amiază este normal, odihnitor. În cazul în care supradozarea insulinei durează de mai mult timp, bolnavii au cefalee cvasipermanentă, senzaţia de slăbiciune şi epuizare, dureri în masele musculare, scăderea capacităţii de concentrare psihică, irascibilitate, tulburări de comportament.

Merită reţinută această particularitate clinică legată de somnul de noapte, în contrast cu somnul de zi şi dispariţia manifestărilor clinice după administrarea dozei de dimineaţă de insulină.

În vederea evitării unor astfel de accidente terapeutice, este bine ca bolnavii diabetici care primesc preparate de insulină cu resorbţie întîrziată (lentă, semilentă, ultralentă) să fie supravegheaţi atent, atunci cînd se stabileşte posologia şi ritmul de administrare a preparatului respectiv.

Este bine să se ţină seamă de posibilitatea persistenţei hiperglicemiei în cursul zilei şi de scăderea importantă a concentraţiei sanguine a glucozei în timpul nopţii.

De asemenea, este necesară examinarea şi investigarea periodică a bolnavilor, chiar cînd aceştia folosesc acelaşi preparat de mai mult timp, deoarece este posibil ca ritmul de administrare sau dozajul insulinei să nu mai corespundă unei anumite activităţi sau unui anumit ritm de alimentaţie.

Una din cauzele cele mai frecvente de subdozaj insulinic este omiterea păstrării insulinei-retard la gheaţă, fapt care are ca urmare reducerea eficienţei terapeutice.

Rezistenţa la insulină (insulinorezistenţa) se consideră instalată atunci cînd, pentru reducerea hiperglicemiei, sînt necesare mai mult de 200 u. insulină/zi. Rezistenţa absolută este excepţională; rezistenţa parţială este întîlnită mai ales la bolnavii care, pe lîngă diabet, prezintă şi alte tulburări: hipertiroidie, tulburări hipofizare sau corticosuprarenale, afecţiuni hepatice, boli infecţioase, tulburări ale metabolismului electrolitic (în special hipokaliemia). Ea poate apărea după administrarea prelungită de doze mari. Insulinorezistenţa se pare că este produsă de prezenţa în sînge a unui factor antiinsulinic, de natură imunologică. Dovezi în sprijinul acestei interpretări au fost aduse, atît prin studierea cu ajutorul elementelor marcate (care arătau prelungirea duratei de existenţă în sînge a insulinei legată de γ globuline, în comparaţie cu insulina cristalizată, cît şi prin cercetări imunologice (obţinerea de seruri cu acţiune antiinsulinică).

Scanned with OKEN Scanner

Derivații glucocorticoizi, prin capacitatea lor de inhibare a proceselor imunologice — imunodepresia —, pot uneori restabili sensibilitatea la insulină. În aceste cazuri se impune mult discernămînt în stabilirea dozelor, deoarece, prin redarea activității insulinei în întregime, există pericolul teoretic al producerii hipoglicemiei, cu manifestările sale caracteristice.

În privința scăderii sensibilității la insulină cîteva aspecte trebuie reținute, deoarece pot avea aplicabilitate practică. Astfel, s-a constatat că, în general, scăderea sensibilității la insulină precede apariția unei boli vasculare ca o complicație a diabetului, uneori putînd fi chiar implicată în provocarea ei. Faptele de observație sînt unanime în a consemna tendința semnificativă ca, atît ateroscleroza, cît și microangiopatia să evolueze paralel cu scăderea capacității hipoglicemiante a insulinei.

Există, de asemenea, diferențe importante în ceea ce privește intensitatea acțiunii hipoglicemiante a insulinei bovine, în comparație cu cea obținută din pancreasul de porc. S-au constatat cazuri de accidente hipoglicemice în urma înlocuirii insulinei bovine cu cea provenită de la porc, ceea ce atestă, pentru aceasta din urmă, o activitate funcțională superioară. De aceea trebuie avut totdeauna în vedere riscul producerii accidentelor hipoglicemice la diabetici, atunci cînd se trece de la folosirea insulinei bovine la cea porcină.

Dintre insulinele folosite curent în terapeutică :

— Preparatele românești sînt de origine bovină.

— Toate preparatele englezești sînt de origine exclusiv bovină.

— Preparatele casei Novo (care figurează în Nomenclatorul terapeutic al țării noastre) au următoarea compoziție :

— insulina semilentă 100% de origine porcină ;
— insulina ultralentă 100% de origine bovină ;
— insulina lentă 30% semilentă + 70% ultralentă ;
— Actrapid 100% de origine porcină ;
— Rapitard 17% de origine porcină + 83% bovină ;
— insulină solubilă și protaminzic-insulina = 70% de origine bovină + 30% porcină.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite în practica medicală. Ele se manifestă prin : *eritem, edem și prurit* care pot fi localizate sau generalizate, cuprinzînd tegumentele în întregime. Reacțiile alergice locale constituie cea mai frecventă manifestare a hipersensibilității la diferitele preparate de insulină. De obicei acestea se datoresc proteinelor străine, care sînt prezente în cantități mici în unele preparate. De menționat faptul că protamina — component al protaminzinc-insulinei —, cu toate că este proteină, este practic lipsită de proprietăți antigenice. Evidente la primele administrări, reacțiile locale dispar în cîteva zile, chiar în condițiile continuării tratamentului insulinic. În general, nu este nevoie de medicație antialergică sau antihistaminică.

Generalizarea manifestărilor alergice tegumentar și pe mucoase (respiratorie și digestivă) recunoaște ca mecanism de acțiune tot o reacție de hipersensibilizare, însă de data aceasta față de insulină. Structura polipeptidică, conținînd 48 de aminoacizi (dintre care 17 esențiali), explică posibilitatea apariției reacțiilor de sensibilizare față de molecula de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Merită reținută constatarea că hipersensibilizarea la insulină se întîlnește mai frecvent la diabeticii tineri, la cei cu glomeruloscleroză diabetică și la cei cu ciroză hepatică.

Apariția manifestărilor alergice la insulină impune întreruperea administrării preparatului și înlocuirea sa cu un alt tip de medicație antidiabetică, în cazul în care intensitatea manifestărilor clinice este crescută, este necesară instituirea tratamentului antihistaminic în doze mari (prometazina = Romergan, care are, pe lîngă acțiunea antihistaminică, și efect hipnotic, util în multe din aceste cazuri).

În situațiile în care insulina este indispensabilă, se va încerca desensibilizarea (sau hiposensibilizarea) specifică, cu doze mici și concentrații slabe din substanța activă ; cu toate că rezultatele nu sînt la nivelul așteptărilor și durata acestui procedeu terapeutic este destul de lungă, în lipsa altor metode mai eficace trebuie încercată.

S-au mai descris ca efecte secundare nedorite ale insulinoterapiei :

— *presbiopia,* care apare precoce și dispare spontan după 2—4 săptămîni, chiar în condițiile continuării tratamentului ; se pare că se datorește modificării elasticității cristalinului sub influența insulinei ;

— *edeme,* constatate mai ales la persoanele tinere, de sex feminin ; apariția lor este precoce, în raport cu instituirea tratamentului ; sînt localizate de predilecție la față (de unde și expresia : „facies insulinic") ; uneori interesează, însă, și extremitățile și dispar spontan în 1—3 săptămîni. În cazul în care retenția de apă se menține sau devine supărătoare, este necesară administrarea unei medicații diuretice ; cele mai active în aceste situații sînt spironolactonele și furosemidul.

Mecanismul de producere a edemelor insulinice nu este elucidat. Localizarea de predilecție la față și asemănarea cu edemele din cursul corticoterapiei ridică problema unui mecanism asemănător ; pare foarte probabil ca retenția hidrosalină postinsulinică să se producă prin intermediul hormonilor corticoizi (gluco- și mineralcorticoizi).

ANTIDIABETICE DE SINTEZĂ

Achiziție terapeutică a ultimilor 15 ani, substanțele antidiabetice de sinteză au îmbogățit arsenalul antidiabetic, fără, însă, a înlocui — ci din contră au contribuit la definirea mai precisă a locului pe care-l ocupă — insulina în contextul tratamentului actual al diabetului.

Dezavantajele majore ale utilizării insulinei în tratamentul diabetului [durata scurtă a acțiunii (de ordinul orelor) și administrarea exclusiv pe cale parenterală], au impus extinderea cercetărilor în vederea obținerii unor substanțe care să aibă aceeași acțiune ca și insulina, dar care să fie active pe cale orală. Dacă pînă în prezent nu s-a reușit obținerea de substanțe cu acțiune antidiabetică și hipoglicemiantă superioară insulinei, s-au obținut însă două serii de derivați cu anumite avantaje : sulfamidici și biguanidinici. Aceștia au, totuși, utilizare limitată, indicațiile lor fiind departe de a se suprapune celor ale insulinei. Ele nu numai că nu exclud, ci impun respectarea cu strictețe a regimului antidiabetic.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că din punctul de vedere al structurii chimice numai un singur reprezentant al acestei clase [carbutamida (Invenol, Nadisan, Bz 55)] este un derivat sulfonamidic, restul fiind numai înrudite structural cu sulfamidele antimicrobiene, și cu toate că acesta nu se mai utilizează în terapeutică, din cauza toxicității sale mari, termenul de sulfamide antidiabetice se menține încă în vorbirea curentă.

Cercetările privind acțiunea hipoglicemiantă a sulfamidelor au pornit de la observația întîmplătoare a medicului francez Janbon, care, în anul 1942, tratînd bolnavi tifici cu o sulfamidă atunci apărută — Gliprotiazol — a observat la aceștia manifestări clinice asemănătoare cu cele din cursul hipoglicemiei. Observațiile și cercetările efectuate ulterior de către Loubatieres au dovedit că era vorba într-adevăr de o hipoglicemie provocată de sulfamidă. Compușii folosiți astăzi ca antidiabetice orale sînt mult diferiți de sulfamide, amintind numai prin vagi asemănări chimice structura acestora, mai activi în ce privește acțiunea hipoglicemiantă și practic lipsiți de proprietăți antimicrobiene.

Derivații de sulfaniluree folosiți în terapeutică [tolbutamida (Rastinon, Butamid, Orinază), clorpropamida (Diabinese) ciclamida (Cicloral, Diaboral)] își exercită acțiunea antidiabetică printr-un mecanism încă insuficient elucidat, în cadrul căruia, stimularea secreției și eliberării de insulină de către celulele ß ale insulelor Langerhans pare efectul dominant.

Indiferent de mecanismul lor de acțiune, derivații de sulfaniluree au indicații majore în diabetul gras stabil al adultului (în general peste 40 de ani) și în special în formele insulinoindependente, cu debut la maturitate.

Efectele secundare ale acestor substanțe (cele mai multe dintre ele) sînt, fie legate de asemănarea structurală cu sulfamidele, fie nelegate de aceasta.

Manifestările digestive sînt întîlnite cu frecvență mică în raport cu numărul mare de tratamente efectuate cu acest tip de medicație. În general, ele apar după o perioadă de cîteva luni de la instituirea tratamentului, rareori ele apărînd în primele luni de administrare a substanței respective.

Tulburările care apar în timpul tratamentului cu derivați de sulfaniluree și imputabile acestei medicații sînt : *scăderea apetitului, grețuri și vărsături*. De cele mai multe ori, ele sînt de importanță mică și nu necesită tratament special. Ele recunosc un mecanism complex de producere, în care rolul principal îl are acțiunea iritantă gastrică și intestinală exercitată de substanța respectivă ; acțiunea excitantă asupra centrului bulbar al vomei (importantă pentru sulfamidele antimicrobiene) este redusă în cazul derivaților sulfanilureici, dar nu neglijabilă (dovedită experimental prin administrarea parenterală la animale).

Dacă în cazul sulfamidelor antiinfecțioase, acțiunea iritantă digestivă se datorește numai în parte structurii de bază, în cazul preparatelor medicamentoase pe bază de sulfaniluree, aceasta se datorează exclusiv structurii chimice a acestora ; de altfel, ureea, care în structura complexă a acestor derivați constituie numai o parte, imprimă acestor derivați acțiune iritantă digestivă (moderată în comparație cu a ureii ca atare).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evitarea tulburărilor digestive, este recomandabil ca administrarea substanței să nu se facă înainte de masă ; în repartizarea dozei zilnice în fracțiuni trebuie să se țină seamă, pe de o parte, de ritmul de alimentație, iar pe de alta de durata de acțiune a substanțelor respective. (tolbutamida și clorpropamida apar în sînge după o oră de la administrare, ating concentrația maximă după 3—4 ore, iar efectul maxim se instalează după 5—8 ore ; ciclamida avînd o rată de eliminare mai mare, necesită administrarea la intervale mai scurte decît precedentele).

Manifestările alergice au fost semnalate cu frecvență diferită, însă cu mult inferioare celor produse prin utilizarea sulfamidelor antimicrobiene. Foarte probabil că lipsa grupării para-amino, responsabilă de accidentele de sensibilizare la sulfamide, explică intensitatea mică și raritatea reacțiilor alergice la derivații de sulfaniluree. Ele se manifestă prin erupții cutanate și febră medicamentoasă.

Erupțiile cutaneomucoase sînt variate, atît ca aspect, cît și ca intensitate : *eritem, erupții urticariene, pete*ș*iale* localizate sau generalizate ; ele nu ajung niciodată la intensități foarte mari, care să impună întreruperea tratamentului respectiv. Din partea mucoaselor, cele mai ușor de sesizat sînt reacțiile mucoaselor conjunctivale (fiind mucoasele cele mai accesibile examenului clinic) ; acestea constau în hiperemie conjunctivală, chemozis moderat și, din punct de vedere subiectiv, prin senzația de corp străin și necesitatea de a clipi frecvent. Este posibil să fie și alte mucoase interesate, dar, neavînd expresie clinică caracteristică, pot trece neobservate. Foarte probabil că interesarea mucoasei gastrointestinale să aibă un anumit rol în mecanismul de producere a greșurilor și vărsăturilor.

Manifestările cutanate și mucoase pot apărea precoce sau tardiv (în raport cu instituirea tratamentului cu derivați sulfanilureici), și interesează, de cele mai multe ori, regiuni limitate la față, extremități și jumătatea superioară a toracelui. Ele au durată relativ scurtă, diminuează progresiv și apoi dispar chiar în condițiile continuării tratamentului.

Febra medicamentoasă este rar întîlnită în cursul tratamentului cu acești derivați, din această cauză putînd trece nesesizate de către bolnav și chiar de către medic, pretînd — atunci cînd nu este pusă în legătură cu această medicație — la erori de interpretare și de diagnostic. Cu toate că mai frecvent apare în aceeași perioadă cu manifestările cutanate, ea, însă, poate evolua înainte sau după această perioadă, însoțită sau nu de manifestări generale (cefalee, frisoane, stare de rău). Rareori depășește 37,5—38° și aproape în toate cazurile citate în literatură temperatura a revenit progresiv la normal în cîteva zile — pînă la o săptămînă.

Accidentele alergice imputabile derivaților de sulfaniluree, fiind de intensitate mică și avînd tendință la regresiune spontană, nu ridică probleme terapeutice deosebite. Dacă, totuși, este nevoie, se va apela la medicația antihistaminică de sinteză și la substanțe analgetice-antipiretice pentru diminuarea manifestărilor cutanate și respectiv readucerea la normal a temperaturii corpului.

Accidentele hematologice, cu toate că sînt rar întîlnite, au, în general, gravitate mare ; ele se datoresc inhibării hematopoezei, în special a seriei granulocitare.

Scanned with OKEN Scanner

Leucopenia este relativ frecvent întîlnită, însă numai rareori depăşeşte anumite limite, peste care să devină îngrijorătoare. Scăderea numărului leucocitelor interesează în special granulocitele ; cum revenirea la normal a numărului de leucocite se face destul de repede după întreruperea chiar pentru scurt timp a tratamentului, nu ridică probleme terapeutice deosebite.

Agranulocitoza constituie un accident terapeutic grav, care, din fericire, este rar întîlnit în practica medicală. Apare după utilizarea îndelungată a derivaţilor sulfanilureici precedată aproape totdeauna de leucopenie. Cercetările hematologice evidenţiază, în aceste cazuri, scăderea numărului elementelor seriei albe din periferie la 3 000—2 000—1 000/mm^3, iar în măduva osoasă se constată oprirea maturaţiei seriei granulocitare la stadiul de mieloblast. Din punct de vedere clinic, agranulocitoza din cursul tratamentului cu derivaţi sulfanilureici se caracterizează printr-un sindrom de mucoase şi un sindrom toxicoseptic, asemănător cu cel produs de aminofenazonă.

Interpretarea neutropeniei şi agranulocitozei ca o formă de manifestare a sensibilizării seriei albe la această grupă de medicamente este numai în parte convingătoare. Raritatea cazurilor cu evoluţie gravă, revenirea la normal a modificărilor, după care reluarea medicaţiei este posibilă, cu prudenţă, fără să apară accidente hematologice grave, sugerează existenţa şi altui mecanism de producere în afara celui alergic.

Este foarte probabil vorba şi de un mecanism toxic direct, pe care îl exercită derivaţii sulfanilureici asupra aparatului hematopoietic : acţiunea restului ureic din structura complexă a acestui grup de medicamente. Înglobarea ureii în această structură duce la scăderea importantă a acţiunii toxice asupra seriei granulocitare, mult inferioară celei exercitate de uree, care se evidenţiază numai după un timp îndelungat de tratament.

Anemia este întîlnită mult mai rar decît leucopenia şi nu ajunge niciodată la gravitatea pe care o poate atinge afectarea seriei albe ; ea recunoaşte două mecanisme de producere :

— Hemoliza exercitată de aceşti derivaţi asupra hematiilor ; se caracterizează printr-un tablou clinic nespecific de anemie (coloraţie subicterică a tegumentelor şi mucoaselor), iar hematologic prin : hiperbilirubinemie, reticulocitoză, urobilinurie etc. Debutul este insidios, iar evoluţia este lentă, putînd fi decelată întîmplător, cu ocazia unor examene biologice efectuate pentru cu totul alte motive.

— Inhibiţia eritropoiezei, ca urmare a acţiunii toxice medulare, exercitată, atît de restul ureic, cît şi de cel sulfanilic din structura derivaţilor sulfanilureici.

Rareori anemia (de tip aplastic) este de gravitate mare, aceasta constatîndu-se mai ales în cazul diferitelor asocieri medicamentoase în care se realizează potenţarea efectului mielotoxic al acestora.

Nu s-au descris cazuri de hipoplazii sau aplazii medulare, în general afectarea hematopoiezei făcîndu-se numai pe cîte o serie hematologică.

Trombocitopenia, cu sau fără manifestări clinice (erupţia purpurică) poate apărea în timpul tratamentului cu derivaţi sulfanilureici. Mecanismul de producere este foarte probabil toxic medular, mecanism comun tuturor accidentelor hematologice, produse de acest tip de medicaţie antidiabetică.

Scanned with OKEN Scanner

Fiind de mică importanță, trombocitopenia și manifestările sale clinice nu ridică probleme deosebite de terapeutică. Suprimarea pentru un timp sau numai reducerea dozelor este suficientă pentru readucerea la normal a numărului de trombocite și pentru dispariția manifestărilor hemoragice. Este posibil ca, pe lîngă trombocitopenie, în producerea manifestărilor hemoragice să participe și acțiunea capilarotoxică a derivaților sulfanilureici (acțiune cunoscută pentru uree), încît să existe o diateză hemoragică mixtă : de sîngerare și vasculară.

Privită prin această prismă, apariția celor cîteva cazuri de hemoragii digestive (hematemeze) descrise în literatură, imputabile sigur acestei medicații, apar ca avînd un mecanism complex : trombocitopenia, acțiunea capilarotoxică și iritația mucoasei gastroduodenale.

Accidentele hematologice produse de derivații sulfanilureici fiind rare și de mică importanță nu necesită tratament special, ci numai respectarea indicațiilor privind posologia substanței respective și cercetarea periodică a tabloului sanguin periferic. Constatarea unor modificări cantitative ale elementelor figurate nu impune întreruperea tratamentului, ci numai supravegherea atentă medicală și, eventual, modificarea pentru un timp a posologiei.

Tulburările neurologice au fost întîlnite rar sub forma lor manifestă, ele fiind mult mai frecvente sub forma frustă de : *oboseală fizică, ameteli, cefalee, parestezii*, care, de cele mai multe ori, trec fără a fi corelate cu medicația sulfanilureică. Dintre acestea, ametelile pot fi uneori foarte supărătoare, necesitînd, în anumite situații, întreruperea, pentru un timp, a acestei medicații. De cele mai multe ori, însă, ametelile sînt de mică intensitate și după un timp diminuează și chiar dispar, fie prin reducerea posologiei, fie chiar spontan.

În producerea ametelilor intervine într-o importantă măsură acțiunea iritantă pe care o exercită aceste substanțe asupra aparatului vestibular.

Parestezиile în membre și durerile la presiunea maselor musculare sînt expresie a interesării nervilor periferici, respectiv a unei polinevrite medicamentoase. Rareori, însă, tabloul clinic se asociază cu modificări neurologice (tulburări de sensibilitate, modificări ale reflexelor osteotendinoase etc.), care să contureze tabloul complet al polinevritei. Chiar în aceste cazuri, suferința subiectivă diminuează în intensitate și chiar dispare în cîteva luni. În cazul în care este posibilă suprimarea — pentru un timp — a acestei medicații, dispariția tulburărilor neurologice se face în timp mult mai scurt.

Icterul constituie un accident terapeutic relativ rar întîlnit în practica medicală, în raport cu numărul mare de tratamente efectuate cu acest tip de medicație și este mai mult impresionant decît grav. În general, coloratia icterică a tegumentelor și mucoaselor apare după un timp mai îndelungat de la instituirea tratamentului și se accentuează într-un ritm foarte lent ; s-au citat cazuri de apariție precoce a icterului, fără a se constata vreo relație între precocitatea apariției și gravitatea icterului. Cercetările biochimice pun în evidență modificări de tip colostatic (creșterea bilirubinemiei directe, scăderea eliminării digestive a pigmenților biliari și a produșilor lor de degradare etc.).

Accentuarea icterului și apariția modificărilor clinice manifeste (hepatomegalie, tulburări metabolice, diaree) impun întreruperea tratamentului și în-

Scanned with OKEN Scanner

locuirea derivaților sulfanilureici cu altă medicație antidiabetică (biguanidine sau insulină). De cele mai multe ori, însă, după suprimarea acestei medicații icterul diminuează și apoi dispare, iar modificările biochimice de asemenea ; reluarea tratamentului este posibilă după 1—2 luni. Este necesar, ulterior, controlul periodic al capacității funcționale hepatice, în vederea sesizării apariției unui nou episod de icter colostatic ; în acest caz, înlocuirea definitivă a medicației sulfanilureice este obligatorie.

Efecte teratogene au fost descrise la persoanele care în cursul sarcinii au urmat tratament antidiabetic cu acest tip de medicație. Fără a se putea defini cu exactitate perioada în care administrarea la femeile gravide a derivaților sulfanilureici induce malformații congenitale la feți și nou-născuți este bine să se considere toată perioada de graviditate ca susceptibilă de producerea acestor grave accidente terapeutice.

Mecanismul acestui tip de efecte secundare nedorite este în funcție de sensibilitatea mare a embrionului și fătului la scăderea (chiar nesemnificativă pentru mamă) a concentrației sanguine a glucozei ; modificări minime ale glicemiei mamei sînt capabile să inducă, la făt, modificări grave în funcția, dezvoltarea și creșterea diferitelor componente ale organismului acestuia.

Pentru evitarea acestor grave consecințe ale tratamentului cu derivați sulfanilureici, este recomandabil a se evita folosirea acestei medicații la femeile gravide și înlocuirea sa cu alt tip de medicație antidiabetică încă de la apariția primelor semne de sarcină. Dacă, totuși, această medicație nu se poate suprima pe toată durata sarcinii, cel puțin în primele 4—5 luni este obligatorie renunțarea la ea, în ultimele 2—3 luni de sarcină fătul fiind mai puțin sensibil, în comparație cu prima jumătate a perioadei de dezvoltare intrauterină, la modificările concentrației glucozei în sîngele mamei.

Spre deosebire de alte substanțe medicamentoase cu potențial teratogen, derivații sulfanilureici se pare că nu produc, prin ei înșiși, malformații congenitale la nou-născuții din mame diabetice care urmau acest tratament în timpul sarcinii, ci prin hipoglicemia pe care o produc într-o anumită perioadă a zilei, în raport cu ritmul de administrare a medicației respective.

Supradozarea cronică, accentuată și deosebit de periculoasă în cazul insulinei, poate fi destul de importantă și în cazul derivaților sulfanilureici, mai ales la persoanele în vîrstă, debilitate, la care, în urma acestui tratament, se pot produce perturbări importante ale echilibrului glucidic. La aceștia se pot produce reacții hipoglicemice cu manifestări grave, în special din partea sistemului nervos central (a se vedea insulina) ; dacă acestea apar în cursul nopții, pot trece un timp neobservate și prin sumarea lor pot da impresia apariției bruște, legate de o singură administrare a medicamentului.

Pentru evitarea accidentelor de acest tip, este recomandabil ca doza zilnică să fie astfel repartizată încît ultima priză să fie luată la prînz, astfel ca pînă la culcare medicamentul respectiv să-și fi exercitat acțiunea maximă, scutind bolnavul de eventualele variații nocturne ale glicemiei și de manifestările clinice, imediate și tardive.

Frecvența mai mare a acestui tip de efect secundar nedorit este mai crescută la bolnavii cu insuficiență hepatică (metabolizarea acestor substanțe este efectuată de către celula hepatică) și la cei cu insuficiență renală ; în general

Scanned with OKEN Scanner

eliminarea se face urinar în circa 36 de ore; în caz de suferință renală, rata eliminării este mult mai mică, ceea ce creează posibilitatea supradozării chiar în condițiile unei posologii aparent corecte. Hipoglicemiile produse prin supradozare acută sau cronică se constată mai frecvent în primele două săptămîni de tratament și scad în săptămînile următoare.

Sînt citate cazuri în literatură în care bolnavii au prezentat manifestări tipice de hipoglicemie în cursul efectuării testului de toleranță la tolbutamid (administrarea a 3 g tolbutamid *per os* într-o singură priză). De asemenea, starea de neliniște ca și toate tulburările pe care bolnavii le sesizează după administrarea de tolbutamid, tulburări care îi determină să considere că „nu suportă" această medicație, sînt considerate tot ca expresie a supradozării medicamentoase.

De asemenea, trebuie reținut și efectul de potențare a acțiunii hipoglicemiante a derivaților sulfanilureici și unii derivați sulfamidici (sulfafenazona), care poate explica unele accidente de tip hipoglicemic.

Considerăm că merită extinsă și la derivații sulfanilureici recomandarea făcută de unii autori ca, în vederea evitării supradozării acute — dar mai ales a celei cronice — a insulinei, dozele să fie în așa fel calculate încît să permită menținerea unei limite de siguranță a glicozuriei de cîteva grame în 24 de ore (5—10 g, în general). La persoanele în vîrstă, cu manifestări de ateroscleroză (în special cerebrală) este mult mai puțin periculoasă menținerea unei glicemii puțin crescute față de normal și chiar a unei glicozurii moderate, decît hipoglicemia medicamentoasă, care poate fi cauză a unor leziuni cerebrale ireversibile.

Deoarece poate preta la erori de diagnostic și de terapie, trebuie avută în vedere, totdeauna, posibilitatea producerii unor false reacții pozitive în cercetarea albuminuriei la bolnavii diabetici tratați cu derivați sulfanilureici. Faptul că tolbutamida se elimină urinar sub formă de carboxitolbutamidă (butil-s-carboxifenil-sulfanilureea) explică reacțiile fals-pozitive pe care le dă urina respectivă cu reactivul Esbach și cu acidul sulfosalicilic. Astfel, carboxitolbutamida — acidul organic rezultat din oxidarea radicalului metil în carboxil — precipită în flocoane mari în urina acidifiată cu acid sulfosalicilic sau acid picric (reacții efectuate curent în laboratorul clinic pentru decelarea albuminuriei), pretînd la erori de interpretare, realizînd o falsă albuminurie.

Pentru acest motiv, este recomandabil că în cursul tratamentelor cu tolbutamidă să se solicite laboratorului cercetarea albuminuriei prin alte metode decît cele două, care pot oferi rezultate fals-pozitive.

Trecerea de la un tip de medicație antidiabetică la altul, în special la derivați de sulfaniluree, trebuie să se facă cu multă atenție, deoarece în cazul în care bolnavul nu răspunde la această medicație, suprimarea insulinei, de exemplu poate duce la instalarea acidozei și, în unele cazuri, chiar a comei diabetice. De aceea introducerea derivaților sulfanilureici trebuie să se facă în doze progresiv, paralel cu insulina sau chiar cu biguanidine, acestea din urmă în doze din ce în ce mai mici, pînă la echilibrarea glicemiei numai cu acest tip de medicație. În cazul în care se folosește de la început doza maximă din derivatul sulfanilureic respectiv, în zilele următoare se va reduce doza acestuia paralel cu a insulinei, după care, prin tatonare, se va stabili cantitatea necesară zilnic.

Scanned with OKEN Scanner

Cel de-al doilea tip de medicație cu care s-a îmbogățit arsenalul terapeutic antidiabetic în ultimele două decenii îl constituie derivații biguanidinici. Merită remarcat faptul că prima medicație folosită în tratamentul diabetului a fost cea de tip guanidinic, abandonată însă repede din cauza efectelor toxice secundare și în urma descoperirii de către Banting și Best a insulinei, în anul 1921. Semnalarea acțiunii hipoglicemiante a unor derivați a dus la obținerea pe cale sintetică a Syntalinului (decametilen-biguanidina), pentru care realizatorul ei, Frank, a primit premiul Nobel, în anul 1921. Datorită toxicității sale mari — în special renală și hepatică — substanța a fost repede abandonată.

Întrucît și medicația sulfanilureică are o serie de inconveniente (efecte secundare nedorite, forme rezistente la tratament), a devenit necesară reluarea cercetărilor privind acțiunea hipoglicemiantă antidiabetică a derivaților guanidinici. Condensarea a două molecule de guanidină (biguanidină) și introducerea unui radical feniletil, dimetil sau butil a dus la obținerea celor 3 biguanidine folosite curent în tratamentul diabetului :

— Fenformin (feniletil-biguanidina) — Insoral, Dibotin.
— Metformin (dimetil-biguanidina) — Meguan, Glucofage.
— Buformin (butil-biguanidina) — Silubin.

Principala acțiune a biguanidinelor este cea antidiabetică. Definirea acestor substanțe ca hipoglicemiante nu este corectă, întrucît nu produc scăderea glicemiei la persoanele normale. Cu toate că s-au emis mai multe ipoteze, mecanismul acțiunii antidiabetice nu este complet elucidat. S-au incriminat, în acest sens : a) stimularea glicolizei intracelulare ; b) inactivarea complexelor globulinice responsabile de scăderea sau anularea acțiunii insulinei și c) stimularea unor enzime oxidative (citocromoxidaza, succinoxidaza).

Indicațiile generale ale biguanidinelor sînt asemănătoare cu ale derivaților sulfanilureici, față de care au avantajul reducerii apetitului ; în plus, se pot administra în asociere cu insulina în diabetul juvenil instabil.

Efectele secundare nedorite ale biguanidinelor antidiabetice sînt, din punct de vedere al intensității, în general puțin importante, derivații utilizați actualmente în terapeutică fiind bine tolerați (cel mai bine tolerat s-a dovedit a fi metforminul). Dintre acestea mai importante sînt manifestările digestive, tulburările metabolismului glucidic și ale corpilor cetonici.

Manifestările digestive se întîlnesc la aproximativ o treime din totalul bolnavilor care urmează această medicație ; ele constau în : *scăderea apetitului*, care poate merge pînă la *anorexie, grețuri, senzația de gust amar, dureri epigastrice, vărsături, diaree.*

Acestea, în general, scad în intensitate și pot chiar dispărea spontan după cîteva zile pînă la cîteva săptămîni, mai ales atunci cînd medicamentul se administrează după masă. Asocierea biguanidine — derivați de sulfaniluree scade pînă la dispariție posibilitatea apariției acestor manifestări digestive.

Tulburările digestive recunosc în producerea lor un mecanism iritativ — acțiunea iritantă digestivă pe care o produc aceste substanțe asupra stomacului, duodenului și intestinului subțire.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea apetitului — acțiunea anorexiantă — cu toate că apare în contextul tulburărilor digestive de tip iritativ, nu pare legată de iritația tractului digestiv, ea fiind constatată și la persoane care tolerează bine substanța.

Plecînd de la această constatare, unii autori au recomandat biguanidinele (în special fenforminul) în curele de slăbire, atît la bolnavi diabetici, cît și la obezii fără modificări ale metabolismului glucidic.

Din acest punct de vedere, biguanidinele par să aibă acțiune superioară derivaților sulfanilureici în tratamentul diabetului gras, deoarece aceștia din urmă au, spre deosebire de biguanidine, acțiune de stimulare a apetitului.

Pe de altă parte biguanidinele par să aibă o acțiune de normalizare a colesterologenezei, ducînd la scăderi în concentrația sanguină a acestuia, efect util în cazul diabetului gras.

Pentru evitarea iritației digestive, este recomandabil ca doza zilnică de biguanidine să se repartizeze în cîteva prize, care vor fi administrate după mese.

Creșterea concentrației sanguine a acidului lactic și a acidului piruvic a fost evidențiată la unii dintre bolnavii diabetici tratați cu fenformin. Cu toate că acidoza lactică și piruvică poate avea evoluție gravă, cu consecințe imprevizibile, ea este, din fericire, rară. Biguanidinele și în special — dacă nu exclusiv — fenforminul apare astfel ca factor care blochează evoluția normală a acidului piruvic prin decarboxilarea sa și formarea acetilcoenzimei A. Probabil sistemul enzimatic codehidrazic NAD-NADH este insuficient pentru a cataliza două reacții alăturate (conversiunea acidului piruvic în acetilcoenzima A, pe de o parte, și în acid lactic, pe de alta), acest sistem avînd tropism mai mare pentru reacția orizontală (formarea de lactat) decît pentru cea verticală (producerea de acetilcoenzimă A). De altfel, sistemul codehidrazic aflat în stare redusă (încă din etapa transformării gliceraldehid-3-fosfatului în 1-3-diglicerofosfat) poate pune mai ușor la dispoziția substratului — acidul piruvic — hidrogenul pentru formarea acidului lactic decît să se reducă în continuare în acetilcoenzima. A. Această reacție, însă, are loc într-un ritm mai lent decît formarea de acetilcoenezimă A, fapt care explică persistența un timp mai îndelungat și concentrațiile mari de acid piruvic și lactic în sînge.

În plus, acțiunea antilipidogenă a biguanidinelor accelerează procesul de glicoliză pe calea piruvat-lactat, furnizînd, în acest mod, un exces de acid piruvic și lactic.

Explicația acestui efect metabolic pe care îl exercită, fenforminul, spre deosebire de ceilalți derivați biguanidinici, considerăm că poate fi atribuită numărului mare de atomi de carbon al lanțului lateral al structurii biguanidinice. Este posibil ca accidentele Syntalinului (decametilen-biguanidina), constatate la începutul folosirii acestei substanțe în tratamentul diabetului și care au impus renunțarea la această medicație, să fi fost tot metabolice, de tip acidotic. Cazurile citate în literatură în urmă cu 50 de ani, cu toate că analizează la nivelul posibilităților de investigație din acel timp, studiate retrospectiv par să sugereze că acidoza lactacidemică și hiperpiruvicemică au fost factorii determinanți ai renunțării la această medicație.

Merită reținut faptul că frecvența cea mai mare a acestei tulburări metabolice se constată la bolnavii la care diabetul se asociază cu un grad avansat

Scanned with OKEN Scanner

de insuficiență hepatică și la alcoolici, la care tratamentul cu fenformin poate induce astfel de modificări biochimice.

Creșterea producerii de corpi cetonici a fost constatată în unele cazuri de diabet tratate cu biguanidine, în special cu fenformin. Cazurile din literatură se referă la diabetici tineri și la formele cu tendință naturală la acidocetoză, la care s-a încercat substituirea insulinei prin biguanidine. Este discutabil dacă hipercetonemia se datorește acestui tip de medicație sau dacă nu este expresia unor forme clinice grave, insulinodependente.

Ca și în cazul perturbărilor biochimice precedente, este posibil ca excesul de acid piruvic realizat de fenformin să ia într-un anumit grad calea corpilor cetonici prin intermediul acetilcoenzimei A, aceasta cu atît mai mult cu cît, în diabet, una dintre modificările metabolice importante o constituie intrarea în măsură tot mai mică a acetilcoenzimei A în ciclul Krebs și îndreptarea ei spre formarea corpilor cetonici.

În acest caz, cetoza se asociază acidozei lactacidemice și hiperpiruvice, realizînd tabloul biochimic de acidocetoză.

Pentru aprecierea corectă a importanței acestui tip de efect secundar nedorit— acido-cetoza — sînt necesare verificări clinice-biologice și experimentale, care să stabilească rolul care revine biguanidinelor, formei clinice a diabetului sau lipsei tratamentului insulinic în aceste stadii evolutive la limita decompensării biochimice.

Cu toate că *nu s-au descris efecte teratogene* la acest tip de medicație (așa cum s-a descris la derivații sulfanilureici), este prudent a nu se folosi biguanidinele în timpul perioadei de gravitate, dată fiind sensibilitatea mare a embrionului și fătului la scăderea concentrației sanguine a glucozei (pe care în mod excepțional o pot produce și biguanidinele). În tratamentul diabetului gravidelor, insulina, atît sub aspectul acțiunii antidiabetice, cît și al accidentelor terapeutice, constituie medicația antidiabetică de elecție.

Celelalte efecte secundare nedorite, întîlnite în cazul folosirii derivațiilor de sulfaniluree — *erupții purpurice, reacții alergice cutanate* — au fost numai în mod excepțional citate în timpul tratamentului cu biguanidine ; raritatea acestora ridică problema unor coincidențe și nu a unei relații cauzale.

În utilizarea clinică, derivații biguanidinici au valoare diferită, legată în special de efectele lor nedorite.

Fenforminul, derivatul cel mai activ din această clasă de medicamente — fiind de 10—20 de ori mai activ decît metforminul și decît buforminul — are marele dezavantaj că limita de securitate este foarte mică, doza terapeutică fiind apropiată de cea toxică. În doză de peste 200—250 mg/zi produce frecvent anorexie, grețuri, vărsături, diaree, urmate de astenie, pierdere ponderală. De asemenea, el poate favoriza cetoza, chiar în prezența normoglicemiei, semnalîndu-se și cazuri de moarte prin acidoză. De aceea este prudent ca tratamentul cu fenformin să se instituie numai în spital și numai la cazurile de diabet labil, care nu pot fi controlate numai cu insulină, asociindu-se tratamentului cu fenformin doze mici de insulină.

Metforminul se deosebește de precedenta prin toleranță mai bună și o mai mare maniabilitate, limita de securitate fiind mult mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Buforminul, introdus relativ recent în terapeutică, are, în general, aceeaşi toleranţă ca şi metforminul; realizarea preparatului cu acţiune prelungită (Sylubin retard) necesită încă verificări în vederea stabilirii ritmului şi duratei de eliberare în circulaţie a substanţei active.

*

Cu toate progresele realizate în chimia de sinteză prin obţinerea derivaţilor sulfanilureici cu acţiune hipoglicemiantă şi a biguanidinelor, nici unul dintre aceste tipuri de medicaţie nu se suprapune insulinei, neputînd-o exclude din tratamentul diabetului.

Valoarea terapeutică a substanţelor antidiabetice de sinteză este redusă (în comparaţie cu a insulinei), datorită eficacităţii inconstante, mai ales în cursul infecţiilor acute în stările acido-cetozice şi în cazul intervenţiilor chirurgicale.

De altfel sensibilitatea diabetului la derivaţii sulfanilureici este limitată în timp la 3—5 ani, după care majoritatea bolnavilor devin insulinodependenţi.

Utilizarea acestor factori terapeutici ca medicaţie adjuvantă permite o mai bună stabilizare a diabetului la majoritatea persoanelor la care boala a apărut după 40 de ani şi care nu prezintă complicaţii.

De asemenea, trebuie avută în vedere în permanenţă şi atrasă atenţia bolnavilor asupra faptului că *utilizarea antidiabeticelor sintetice nu modifică indicaţiile dietetice*, regimul hipoglucidic (restrictiv) în diabet rămînînd la baza terapeuticii acestei afecţiuni.

MEDICAŢIA ANTITIROIDIANĂ

DERIVAŢII DE TIOUREE

Folosiţi în mod curent în tratamentul hipertiroidie, derivaţii tioureii îşi datoresc acţiunea lor capacităţii sulfului de a se substitui iodului în metabolism şi blocării oxidazelor care participă la procesul de integrare a iodului în molecula organică. Ca urmare a blocării procesului de iodare a tirozinei, se produce scăderea iodului organic tiroidian şi a iodului proteic sanguin, proces care necesită un anumit timp pînă la epuizarea rezervelor tiroidiene de hormoni (perioada de latenţă, pînă la instalarea efectului clinic).

Derivaţii de tiouree utilizaţi în mod curent în terapeutică — metiltiouracilul (MTU, Alkiron, Tiotiron), propiltiouracilul (Tiopropil, Basedonal, Propicil), iodtiouracilul, metimazolul (Metotiron, Tiamazol, Mercazol, Tapazol) şi carbimazolul (Neomercazol) — au acelaşi mecanism de acţiune, însă diferă între ei prin intensitatea efectului. Metimazolul şi Carbimazolul sînt de circa 25—30 de ori mai active, au efecte secundare nedorite de 2—4 ori mai reduse, iar reducerea sau dispariţia simptomatologiei hipertiroidiei se obţine mai prompt decît în cazul utilizării.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel tocmai datorită accidentelor terapeutice pe care le producea, tiouracilul — prima substanță din clasa derivaților de tiouree folosită în tratamentul hipertiroidei — a fost, practic, părăsit, locul său fiind luat de substituenții mai puțin toxici.

Indicațiile terapeutice foarte largi ale acestor derivați — hipertiroidiile benigne (după îndepărtarea cauzei *stress*-ante), hipertiroidiile însoțite de tulburări cardio-renale, faza inițială a pregătirii preoperatorii, recidivele postoperatorii — contribuie la creșterea valorii terapeutice a acestui tip de medicație.

Necesitatea folosirii dozelor de atac în primele 2—4 săptămîni ale tratamentului, acestea fiind de 2—10 ori superioare celor de întreținere, ca și administrarea de lungă durată (de ordinul a 10—18 luni) sînt factori responsabili de apariția accidentelor terapeutice, care, printr-o posologie corectă, pot fi mult reduse sau chiar evitate.

Efectele secundare nedorite sînt legate, pe de o parte, de acțiunea iritantă toxică pe care o produc aceste substanțe asupra aparatului digestiv și de reacțiile alergice și, pe de altă parte, de extinderea acțiunii de blocare a oxidazelor și asupra altor țesuturi sau sisteme: măduva hematoformatoare, ovarul, hipofiza.

Manifestările digestive sînt întîlnite cu frecvență mai mare în tratamentele de lungă durată; faptul că acestea apar mai ales la persoanele cu suferințe gastroduodenale preexistente (gastrită, gastroduodenită, boală ulceroasă) denotă un mecanism iritativ direct asupra mucoasei gastroduodenale.

Manifestările digestive cele mai frecvent întîlnite în cursul administrării derivaților tioamidici sînt: *greturile, scăderea apetitului și vărsăturile*. Caracteristic pentru acest tip de medicație este *hipertrofia glandelor salivare;* aceasta devine evidentă după cîteva luni de la instituirea tratamentului și este precedată de *hipersalivație* moderată, care numai rareori este supărătoare pentru bolnav. După cîteva zile de la apariția sialoreei, secreția salivară începe să scadă și bolnavii încep să piardă sensibilitatea gustativă, la început pentru unele gusturi, apoi — după un timp variabil — pierderea sensibilității gustative este completă. Deseori, hipertrofia glandelor salivare este evidentă clinic, în special la glandele parotide; la examenul cavității bucale se constată, în faza de sialoree, creșterea cantității de secreție salivară, saliva scurgîndu-se prin orificiile canalelor acestor glande (Stenon, Rivinius, Warton); după cîteva zile, cercetarea cu atenție a acestor regiuni evidențiază scăderea cantității de secreție glandulară, ceea ce are ca urmare apariția senzației de gură uscată și, paralel, se instalează scăderea pînă la pierderea sensibilității gustative. S-a constatat, în unele cazuri, mărirea moderată de volum a ganglionilor laterocervicali, care devin sensibili la palpare.

În producerea manifestărilor din partea aparatului digestiv, care apar ca efecte nedorite în timpul tratamentului hipertiroidiei cu derivați tioamidici, intervin mai mulți factori.

Scăderea apetitului, greturile și vărsăturile constituie expresia acțiunii iritante pe care aceste substanțe o exercită asupra mucoasei gastroduodenale. În sprijinul acestui punct de vedere pledează creșterea frecvenței acestor tulburări la bolnavii cu suferințe cronice gastroduodenale și scăderea semnificativă a frecvenței lor în cazul administrării preparatelor după masă.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările glandelor salivare şi, consecutiv, ale secreţiei salivare, precum şi a percepţiei gustative au, foarte probabil, un alt mecanism de producere. Este posibil ca derivaţii tioamidici să exercite acţiune iritantă asupra epiteliului glandular sau asupra canalelor glandelor salivare, astfel încît scurgerea normală a secreţiei salivare este îngreuiată şi apoi blocată. Perioada tranzitorie de hipersalivaţie traduce iritaţia glandelor respective, cu creşterea cantităţii de salivă, după care se instalează faza de hiposecreţie, care nu ajunge însă niciodată la aptialism. Imposibilitatea eliminării secreţiei glandelor salivare duce la mărirea de volum a acestora, uneori cu dureri spontane şi la palpare (în special parotidele) ; în cazul în care staza se însoţeşte de infecţie canaliculară sau glandulară, apare adenopatia cervicală, ca expresie a propagării infecţiei pînă la nivelul ganglionilor regionali.

În general după 1—2 săptămîni de la întreruperea administrării medicaţiei, hipertrofia glandulară şi adenopatia regresează şi apoi dispar ; după un interval de 2—3 săptămîni, reluarea tratamentului este posibilă şi de cele mai multe ori fără să mai apară astfel de tulburări.

În general, o dată cu retrocedarea interesării glandelor salivare, revine şi sensibilitatea gustativă.

Pentru evitarea acestor accidente terapeutice, este recomandabil să se urmărească evoluţia secreţiei salivare în cursul tratamentului şi să se cerceteze, prin palpare, eventuala hipertrofie parotidiană şi a ganglionilor cervicali.

Dacă la reluarea tratamentului cu derivaţi tioamidici, după o perioadă de pauză de cîteva săptămîni, reapar manifestările din partea glandelor salivare, atunci suprimarea administrării pentru un timp mai îndelungat a acestui tip de medicaţie este absolut necesară.

Manifestările alergice sînt estimate la aproximativ 5% din numărul bolnavilor care urmează acest tratament. Ele se manifestă prin diverse erupţii cutanate şi ascensiune termică.

Erupţiile cutanate constituie circa 50% din totalul accidentelor de tip alergic produse de către derivaţii de tiouree. Importanţa şi gravitatea lor sînt diferite, de la *erupţii cutanate uşoare,* trecătoare, pînă la *dermatita exfoliativă,* accident de gravitate extremă. Mai frecvent întîlnită în practica medicală este *urticaria,* care apare între a 2-a şi a 4-a săptămînă de la instituirea tratamentului (cu atît mai precoce cu cît bolnavul prezintă o stare de sensibilizare la această medicaţie). Manifestată sub formă de erupţie urticariană, pruriginoasă, de cele mai multe ori localizată, dar putînd fi şi generalizată, urticaria retrocedează complet în cîteva zile, pînă la cîteva săptămîni ; rare ori însă ea poate persista necesitînd administrarea unei medicaţii antialergice (preferabil substanţe antihistaminice de sinteză).

Febra medicamentoasă apare cu frecvenţă aproximativ asemănătoare cu cea a erupţiilor cutanate, în special în prima lună de tratament. Ascensiunea termică poate constitui singura manifestare de sensibilizare sau însoţeşte celelalte manifestări alergice (erupţii maculopapuloase pruriginoase, uneori cefalee, frisoane şi stare de rău general). În general temperatura oscilează între 37,5 şi 38°,5, neridicînd, de cele mai multe ori, probleme de diagnostic. Spontan sau cu tratament antipiretic (aminofenazonă, antipirină etc.), temperatura se normalizează, permiţînd continuarea administrării substanţei. Persistenţa

Scanned with OKEN Scanner

febrei medicamentoase în timpul tratamentului hipertiroidiei cu derivați tioamidici are valoare prognostică importantă, deoarece anunță instalarea unor manifestări hematologice care sînt grave prin natura lor (agranulocitoză, trombocitopenie); de aceea ascensiunea termică constituie un element principal în conducerea tratamentului cu această medicație.

Accidentele hematologice constituie efectele secundare nedorite cu gravitatea cea mai mare, chiar dacă frecvența lor nu depășește pe cea a manifestărilor alergice. Frecvența și gravitatea acestui tip de accident terapeutic este în legătură cu faptul că la nivelul măduvei hematoformatoare se realizează cea mai mare concentrație a tioamidelor (de circa 10 ori superioare celor plasmatice). Efectul mielotoxic al acestor substanțe se datorește mecanismului general al acțiunii lor — blocarea oxidazelor — care are ca urmare afectarea, atît a procesului de generare, cît și de maturare a elementelor figurate.

Importanța deosebită pe care o prezintă acest sistem enzimativ al oxidazelor în procesele metabolice ale seriei albe explică frecvența mare a afectării seriei leucocitare în cursul tratamentului cu derivați tioamidici.

Leucopenia apare în circa 5% din cazurile tratate cu această medicație, în special în primele luni. De cele mai multe ori, numărul leucocitelor revine la normal în timp relativ scurt de la întreruperea administrării substanței respective, aceasta deoarece metabolizarea și eliminarea se face relativ rapid (în primele 24 de ore circa jumătate din cantitatea administrată). Scăderea moderată a numărului leucocitelor din sîngele periferic nu constituie o contraindicație a tratamentului cu acest tip de medicație. Cu toate acestea, leucopenia constituie un element important de prognostic, deoarece persistența și mai ales accentuarea sa în timpul tratamentului cu derivați tioamidici anunță instalarea agranulocitozei.

Agranulocitoza, accident terapeutic de gravitate extremă, întîlnită la circa 2% dintre bolnavii care primeau tiouracil, astăzi, în condițiile excluderii acestei substanțe din arsenalul medicamentos antitiroidian, este mult mai rar, cu mult inferior cifrei de 1%.

În cele mai multe din cazuri, agranulocitoza se situează între prima și a treia lună de tratament; cu frecvență mai mică, se poate întîlni, însă, atît înainte, cît și după această perioadă, fapt care impune urmărirea atentă a bolnavilor cărora li se administrează acest tip de medicație. Aceasta se impune ca o necesitate, cu atît mai mult cu cît apariția și evoluția agranulocitozei poate fi destul de rapidă, scăpînd, astfel, cercetării periodice a sîngelui periferic.

Pentru a evita acest grav efect nedorit al terapiei cu derivați tioamidici, este recomandabil să se atragă atenția bolnavilor respectivi asupra manifestărilor clinice ale agranulocitozei, pentru a putea fi sesizate cît mai precoce. Instituirea tratamentului substitutiv, a corticoterapiei și antibioterapiei este urmată de rezultate cu atît mai bune cu cît s-a făcut mai precoce.

Frecvența mare a interesării seriei albe în cursul tratamentului cu derivați tioamidici este explicată de cantitatea mare de oxidaze pe care o conțin celulele seriei granulocitare; extinderea acțiunii inhibitorii pe care aceste substanțe o exercită predominant, dar nu exclusiv, asupra oxidazelor țesutului tiroidian explică apariția tulburărilor proceselor oxidativ-metabolice și la nivelul altor glande cu secreție internă, dintre care mai importante sînt hipofiza și ovarul.

Scanned with OKEN Scanner

Trombocitopenia este mult mai rar întîlnită în cursul tratamentului cu derivaţi de tiouree, decît leucopenia, iar importanţa acestui efect toxic al medicaţiei respective este mult mai mică, deoarece manifestările clinice şi modificările hematologice sînt reduse şi dispar la scurt timp după întreruperea tratamentului. Pot apărea, la interval variabil, în raport cu instituirea administrării acestui tip de medicaţie, *peteşii* tegumentare şi foarte rar pe mucoase ; proba Rumpel-Leede este negativă. Cercetarea trombocitelor din sîngele periferic evidenţiază, în unele cazuri, reducerea moderată a numărului lor, alteori acestea sînt în număr normal.

Faptul că manifestările cutaneo-mucoase evoluează concomitent cu trombocitopenia şi chiar cu număr normal de trombocite sugerează că în mecanismul tulburărilor hemoragice participă, atît acţiunea toxică a substanţei respective asupra trombocitogenezei cît şi asupra capacităţii funcţionale trombocitare. Ar fi, în acest caz, vorba de o trombocitopatie funcţională (de tipul trombastemiei sau trombopatiei), care se întinde pe o durată egală cu a tratamentului sau (şi) puţin după aceea şi care dispare după suprimarea administrării medicaţiei. Nu se cunoaşte care este răspunsul medular la acţiunea acestui tip de medicaţie, deoarece nu s-au descris cazuri în care gravitatea tabloului clinic şi a modificărilor trombocitare să impună cercetarea histocitologică a măduvei hematogene.

Anemia aplastică a fost întîlnită în cursul tratamentelor de lungă durată cu derivaţi tioureici ; cazurile citate în literatură nu sînt convingătoare în acest sens, neputînd fi atribuite acestei medicaţii ; foarte probabil că era vorba, în aceste situaţii, de o coincidenţă şi nu de o relaţie directă de cauzalitate ; apariţia *în timpul* tratamentului nu înseamnă neapărat şi *din cauza* tratamentului.

Pentru sesizarea precoce a accidentelor hematologice, privind, atît seria albă, cît şi trombocitară, este recomandabil ca în timpul tratamentului hipertiroidiei cu derivaţi de tiouree să se efectueze leucograma la interval de 7-10 zile, iar numărătoarea trombocitelor la 30 de zile (în afara cazurilor în care apare un sindrom hemoragipar).

Insuficienţa tiroidiană constituie unul dintre efectele secundare nedorite întîlnite cu frecvenţă mai mare decît precedentele, în special la bolnavii la care hiperfuncţia tiroidiană este mai accentuată. Ca urmare a perturbării întregului lanţ reacţional al sintezei tiroxinei şi triiodtironinei la nivelul glandei tiroide, se produce spolierea hormonală a tiroidei ; scăderea iodului organic tiroidian şi a concentraţiei iodului proteic plasmatic duce la stimularea secreţiei de hormon tireotrop hipofizar, cu hipertrofie secundară a glandei tiroide. Intervenţia mecanismului de *feed-back* de reglare a activităţii funcţionale tireohipofizare are drept consecinţă o serie de modificări structurale ale glandei tiroide, care survin în timpul tratamentului cu derivaţi de tiouree (ca şi cu celelalte substanţe antitiroidiene de altfel) : reducerea volumului foliculilor, apariţia unei vascularizaţii intense, creşterea friabilităţii ţesutului tiroidian. Cu toate acestea, deseori biosinteza hormonilor tiroidieni este aşa de profund afectată încît hiperplazia compensatoare a glandei tiroide nu mai este suficientă pentru a asigura cantităţile necesare de hormoni, ceea ce are drept consecinţă instalarea unei insuficienţe tiroidiene. Această hipotiroidie indusă medicamentos a fost comparată de unii autori cu cea realizată prin tiroidectomie.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece insuficiența funcțională a glandei tiroide are o durată limitată (definită), legată de durata administrării medicației antitiroidiene, manifestările clinice sînt puțin evidente (neavînd timp să se constituie), în comparație cu cele biochimice, care sînt pe prim plan. Astfel, la bolnavii la care s-a produs supradozarea derivaților tioamidici (în special prin prelungirea administrării), se constată scăderea capacității de fixare și conversiune a iodului, ca și scăderea concentrației sale plasmatice ; modificările clinice apar mai tîrziu, după cîteva luni de tratament, cînd se constată reducerea de volum a glandei tiroide și edeme ale extremităților.

Se pot întîlni, după tratamente de lungă durată, și *tulburări ale tegumentelor și fanerelor :* descuamare furfuracee moderată, infiltrație tegumentară, paloare, uscăciunea tegumentelor, căderea părului (de pe cap, din axile, din regiunea pubiană) și tulburări ale pigmentării.

Interesant de semnalat este *apariția modificărilor citohistologice hipofizare* în timpul tratamentului cu derivați tioamidici, modificări de același tip ca și cele produse în urma îndepărtării tiroidei pe cale chirurgicală. Ele constau în creșterea progresivă a procentului de celule bazofile care evoluează în general paralel cu durata administrării substanțelor antitiroidiene.

Caracteristica modificărilor clinice, bioumorale și histocitologice tiroidiene și hipofizare care apar prin supradozarea derivaților tioureici, o constituie revenirea la normal a constantelor biologice după 2-4 săptămîni de la întreruperea tratamentului.

Reducerea dozelor derivaților tioureici este suficientă în multe cazuri pentru a duce la dispariția manifestărilor clinice și a tulburărilor bioumorale ale hipotiroidiei. În situațiile în care acestea sînt foarte accentuate, suprimarea acestei medicații și instituirea tratamentului substitutiv se impun cu necesitate ; în acest sens, se pot folosi extracte tiroidiene în doze de 50-100 mg/zi sau hormon tiroidian — tiroxină 0,3-0,5 mg/zi. Durata tratamentului este în funcție de retrocedarea modificărilor clinice și a celor biochimice. Reluarea tratamentului cu derivați tioureici se va face cu prudență, folosindu-se doze mai mici decît cele inițiale, iar în caz de apariție a semnelor de insuficiență tiroidiană indusă medicamentos se va renunța la acest tip de medicație. Se va avea în vedere, însă, faptul că toate substanțele antitiroidiene (iodul, iodurile, perchloratul de potasiu) pot provoca hipotiroidie și — lucru important — acest efect se poate suma cu al derivaților tioureici.

În vederea evitării hipotiroidiei, se va căuta să se stabilească doza de întreținere în așa fel încît să mențină bolnavul, pe cît posibil, în stare de eutiroidie.

La femeile gravide, administrarea medicației tioureice poate induce modificări care să intereseze, atît mama, cît și fătul sau embrionul, deoarece, avînd structură chimică relativ simplă și moleculă mică, aceste substanțe trec ușor în circulația fetală ; la fel de ușor trec și în lapte, de unde, pe cale digestivă, pot trece la sugar.

În comparație cu hipotiroidia indusă terapeutic prin derivați de tiouree la adult, insuficiența tiroidiană congenitală produsă prin administrarea acestei medicații la mamă, în timpul sarcinii, are un tablou clinic mai puțin evident. În circa jumătate din cazuri, nou-născutul este eutiroidian ; în rest, copilul poate prezenta de la naștere gușă sau hipotiroidie. Tulburările osoase (întîr-

Scanned with OKEN Scanner

zierea în dezvoltarea oaselor și disgeneziile epifizare), cînd sînt prezente, dispar după cîteva luni de la naștere, în general fiind precedate de diminuarea și dispariția gușii.

Deoarece această medicație poate induce modificări importante la nounăscut, Școala românească de endocrinologie, condusă de Șt. Milcu, recomandă înlocuirea tioureicelor cu alte substanțe antitiroidiene la femeile gravide.

Acidente terapeutice mai rare au fost citate: icterul de tip obstructiv și modificări articulare de tip inflamator, care, atît prin frecvență, intensitate, cît și prin involuția spontană, chiar în condițiile continuării tratamentului, nu ridică probleme terapeutice deosebite.

În vederea valorificării acțiunii antitiroidiene a derivaților de tiouree și a reducerii la minimum a efectelor secundare nedorite, se impune cu necesitate urmărirea bolnavului și control clinic, hematologic și biochimic periodic.

În stabilirea dozei terapeutice de întreținere se va avea în vedere doza capabilă să mențină metabolismul bazal în jur de + 10% și iodemia la 68/100 ml. Pentru potențarea efectului antitiroidian și a reacției tireotrope, ca și pentru reducerea efectelor secundare nedorite, derivații tioamidici se pot asocia cu doze mici de iod, sub formă de soluție Lugol.

IODURILE

Element de importanță primordială în biosinteza hormonilor tiroidieni (tiroida concentrează de circa 100 de ori mai mult iod decît celelalte țesuturi), iodul — pentru acțiunea sa inhibitorie asupra hormonului tireotrop hipofizar și pentru inactivarea hormonului tireotrop în periferie — este utilizat în terapeutică în vederea scăderii activității funcționale a glandei tiroide.

Administrarea iodului în doze mari în caz de hipenfuncție tiroidiană duce la inhibarea secreției hipofizare de hormon tireotrop la inactivarea lui în periferie; de asemenea, deprimă sinteza și ieșirea din glanda tiroidă a hormonilor iodați. El readuce la normal funcția tiroidiană, producînd dispariția semnelor de tireotoxicoză (insomnia, agitația psihomotorie, transpirația, tahicardia) și normalizarea structurii histologice a glandei (scade volumul glandei, hipervascularizația se reduce, crește încărcarea cu coloid a foliculilor, se reduce hipertrofia și hiperplazia tireocitelor).

În terapeutica hipertiroidiei, iodul se folosește sub 3 forme: stabil, iod anorganic și iod organic; dintre acestea, cea mai largă utilizare o are iodul anorganic.

Deoarece iodul stabil are indicații clinice precise, pregătirea preoperatorie și cazurile care reclamă blocarea rapidă a hipenfuncției tiroidiene (tireotoxicoza acută, criza postoperatorie, spălarea de iod a tiroidei după administrarea de iod radioactiv) — accidentele terapeutice care pot apărea, sînt sesizate precoce, în aceste situații bolnavii respectivi fiind, în general, internați și supravegheați permanent.

Spre deosebire de aceștia, bolnavii care urmează tratament cu preparate anorganice de iod, tratament care se administrează de regulă ambulatoriu, pot prezenta diferite efecte secundare nedorite, care sînt sesizate cu întîrziere, cu

Scanned with OKEN Scanner

ocazia controlului periodic endocrinologic sau cînd acestea sînt foarte supărătoare, determinînd bolnavul să se prezinte singur la medic.

Utilizarea din ce în ce mai rară a preparatelor organice de iod pe cale orală (diiodtirozina) sau parenterală (Iodazin, Endoiodin) explică raritatea accidentelor terapeutice produse de iodul organic, în comparaţie cu cel anorganic.

Efectele secundare nedorite ale medicaţiei pe bază de iod sînt legate de acţiunea lor iritantă digestivă, de particularităţile sale metabolice şi de tulburările endocrine pe care le induce administrarea de lungă durată a acestui element.

Manifestările digestive sînt întîlnite cu frecvenţă relativ redusă şi mai ales după tratamentele de lungă durată ; sînt persoane însă la care tulburările digestive apar precoce în special cele cu suferinţe gastroduodenale în antecedente (gastrită, gastroduodenită, ulcer). Acestea constau *în greţuri vărsături şi diaree*. În general, iodul stabil este mai iritant decît iodurile, fapt care explică toleranţa mult mai bună a acestora din urmă. Absorbţia rapidă din tubul digestiv face ca durata acestor tulburări digestive să fie în funcţie de doza şi ritmul de administrare a preparatelor de iod ; situaţiile patologice care condiţionează îngreuiarea absorbţiei intenstinale cresc mult potenţialul iritativ digestiv al preparatelor de iod.

Iodul stabil este transformat în intestin în ioduri, care sînt mai puţin iritante şi mai uşor absorbite prin mucoasa intestinală. Din acest punct de vedere, apar ca mult mai indicate iodurile în terapeutica hipertiroidiei decît a iodului sub formă stabilă, elementală.

Eliminarea prin salivă, face ca bolnavii care urmează tratament îndelungat cu iod să aibă hipersalivaţie şi gustul caracteristic metalic al acestui element. Eliminarea prin sucul gastric (circa 10% din cantitatea administrată) constituie un excitant al glandelor secretorii gastrice, care răspund prin hipersecreţie şi hiperaciditate.

Datorită proprietăţii sale volatile, iodul se elimină şi prin plămîn, unde produce iritaţia glandelor secretorii bronşice, exercitînd acţiune expectorantă importantă. În unele cazuri, însă, acţiunea iritantă se poate exercita asupra proceselor inflamatoare ale parenchimului pulmonar, favorizînd extinderea acestora, fapt pentru care iodurile sînt contraindicate formal în tuberculoza pulmonară. Cu toate că practica a demonstrat că teama exagerată a acestui tip de accident terapeutic este nejustificată, este, totuşi, prudent ca în cazurile de tuberculoză pulmonară să ne abţinem de la administrarea iodurilor, cu atît mai mult cu cît, în toate cazurile în care sînt indicate, acestea pot foarte bine să fie înlocuite cu un alt tip de medicaţie.

Iodismul — intoxicaţia cronică — apare, în general, după un anumit timp de la instituirea tratamentului cu ioduri în hipertiroidie. Variabilitatea mare a timpului trecut de la începerea administrării medicaţiei pînă la apariţia primelor manifestări de iodism ca şi a dozelor la care apar semnele de intoxicaţie cronică sînt în funcţie de reactivitatea individuală. Tabloul clinic al intoxicaţiei cronice este determinat de manifestări din partea aparatului digestiv, a aparatului respirator şi pielii.

Tulburările digestive sînt caracterizate prin *apariţia greţurilor, vărsăturilor şi diareei,* sau — în cazul în care acestea preexistau — ele se accentuează,

Scanned with OKEN Scanner

devenind foarte supărătoare. Acești bolnavi pot ajunge la anorexie, care poate duce la scădere ponderală importantă. La diminuarea apetitului și chiar la instalarea anorexiei, contribuie, în mare măsură, și gustul neplăcut pe care îl percep permanent bolnavii care urmează acest tratament.

Eliminarea prin glandele salivare și prin mucoasa gastrică, concentrația mare a iodurilor în secreția salivară și gastrică (mult mai mare decît concentrația plasmatică) explică apariția și accentuarea hipersalivației și a hipersecreției gastrice în timpul tratamentelor îndelungate cu derivați anorganici de iod.

Hipersecreția salivară, care apare ca urmare a stimulării glandelor salivare de către iodul care se elimină la acest nivel, constituie unul dintre semnele de intoxicație cronică cu iod ; ea apare precoce, putînd atrage atenția asupra posibilității instalării tabloului clinic al iodismului. Eliminarea iodului prin glandele salivare exercită acțiune iritantă asupra canalelor excretorii ale acestor glande, fapt care poate avea ca urmare tumefierea pereților canalelor respective, cu obstrucție consecutivă. Ca urmare, glandele salivare se măresc de volum și pot deveni dureroase spontan sau la palpare. Mai frecvent sînt afectate (sau poate cele mai accesibile examenului clinic) glandele parotide care apar tumefiate și dureroase în timpul masticației.

Frecvent, sînt întîlnite, în cadrul manifestărilor din partea aparatului digestiv, *inflamații ale mucoasei bucale, faringiene* și chiar ale *amigdalelor*. Eliminarea iodului prin mucoasa bucală și prin glandele salivare produce iritație chimică cronică a mucoasei bucofaringiene, care, în condițiile existenței la acest nivel a unei bogate flore microbiene, poate duce la inflamații bucofaringiene și amigdaliene.

Tulburările din partea aparatului respirator sînt foarte asemănătoare cu cele din cursul răcelii obișnuite : catar al căilor aeriene superioare, durere și senzație de arsură retrosternală, tuse la început uscată, apoi însoțită de spută mucoseroasă în cantități variabile. Producerea acestor manifestări respiratorii constitue expresia acțiunii iritante pe care iodul eliminat prin mucoasa respiratorie o exercită asupra structurilor glandulare și epiteliale ale acesteia. În plus, bolnavii pot percepe un miros caracteristic de iod (pe care îl are respirația lor), tot timpul administrării tratamentului.

Iritația conjunctivelor bulbare este frecvent întîlnită în cadrul complexului simptomatologic al intoxicației cronice cu iod. Datorită iritației conjunctivale, a edemului conjunctival și a stimulării secreției glandelor lacrimale, fața bolnavului are aspect caracteristic de față plînsă. Catarul conjunctival, împreună cu cel laringo-traheo-bronșic, contribuie la realizarea unui tablou clinic asemănător cu al răcelii, fapt care face ca deseori să nu fie recunoscute aceste manifestări ca intoxicație cronică cu iod. Totuși, persistența nejustificată a catarului respirator la un bolnav hipertiroidian care primește ioduri constituie un element care trebuie să atragă atenția asupra unei legături eventuale cu tratamentul respectiv.

Erupții cutanate apar în cursul tratamentului cu preparate de iod anorganic, fie în contextul celorlalte manifestări clinice, fie ca singurul sau cel mai precoce semn de intoxicație cu iod. Cu toate că au fost descrise erupții

Scanned with OKEN Scanner

cutanate, diferite : eritematoase, papuloase etc., cea mai frecventă formă o constituie dermatita acneiformă, denumită chiar acnee iodică. Eliminarea iodului prin tegumente poate imprima acneei banale o evoluție gravă spre forme purulente sau chiar ulceroase.

Manifestările clinice de iodism pot trece un timp neobservate sau fără să fie atribuite tratamentului respectiv. În cazurile în care tabloul clinic sugerează de la început intoxicația cronică cu iod, atunci suprimarea medicației respective se poate face mai precoce.

La scurt timp după întreruperea administrării sale, preparatul de iod se elimină prin urină (cea mai mare parte) și prin secrețiile exocrine. Eliminarea relativ rapidă a iodului se datorește faptului că după absorbție iodurile se distribuie mai ales în lichidul extracelular (de unde sînt ușor mobilizabile) și numai în cantități foarte mici intră în celule.

Merită reținută particularitatea metabolică a iodului, și anume că eliminarea sa este constantă și independentă de concentrațiile plasmatice ale iodurilor ; spre deosebire de brom (halogen cu proprietăți fizico-chimice asemănătoare cu ale iodului), cantitățile de iod eliminate din organism nu sînt influențate de concentrația clorurilor din sînge.

Întrucît nu există tratament specific, apariția semnelor de iodism impune întreruperea tratamentului ; la scurt interval încep să dispară manifestările respiratorii și cele digestive ; ultimele care dispar sînt erupțiile cutanate. În general, reluarea tratamentului antitiroidian cu derivați anorganici de iod nu mai este indicată după apariția semnelor de iodism ; pentru aceasta se va face apel la alt tip de medicație care scade activitatea funcțională a glandei tiroide.

Desensibilizarea specifică poate constitui un mijloc eficace pentru valorificarea acțiunii antitiroidiene a preparatelor anorganice de iod și pentru reducerea efectelor lor secundare nedorite. Administrarea în doze progresiv crescînde, începînd cu cantități sau concentrații extrem de mici de substanță iodată, poate duce la obținerea unor rezultate bune, permițînd, astfel, reluarea tratamentului respectiv.

Administrarea de substanțe antihistaminice, eventual de glucocorticoizi, poate — în anumite cazuri — să reducă manifestările clinice de iodism sau chiar să le suprime, fără să fie nevoie de suprimarea medicației iodate.

Idiosincrazia constituie unul dintre accidentele terapeutice cele mai grave pe care le pot produce iodurile, ca și toate preparatele pe bază de iod, de altfel. Manifestările idiosincrazice la iod pot reproduce întocmai tabloul clinic al intoxicației cronice cu iod sau pot fi reprezentate numai de tulburări respiratorii sau digestive ; în formele grave se instalează șocul anafilactic și se pot produce chiar accidente mortale. Apariția tulburărilor idiosincrazice este cu atît mai precoce cu cît calea de administrare realizează absorbția mai rapidă a substanței iodate. În acest sens, preparatele de iod administrate pe cale parenterală, i.v. (compușii organici de iod folosiți ca antitiroidiene sau ca substanțe de contrast), sînt cele mai periculoase.

Pentru depistarea eventualei idiosincrazii la iod este recomandabil să se testeze reactivitatea individuală înainte de administrarea oricărui preparat pe bază de iod. Dacă această testare se efectuează curent pentru substanțele de

Scanned with OKEN Scanner

contrast, nu același lucru se poate spune despre substanțele administrate pe cale orală. Valoarea diagnostică a acestei probe, ca și ușurința cu care se poate efectua impun ca o necesitate cercetarea sensibilității la iod și în cazul folosirii preparatelor administrate pe cale orală ; pentru aceasta se pot folosi doze de 10-20 de ori mai mici decît cele terapeutice pe cale orală (cîteva zile înaintea începerii tratamentului) sau chiar testul conjunctival sau administrarea i.v. din fiola specială (în care iodul se află în concentrație foarte mică).

Tulburări în activitatea funcțională a glandei tioride pot apărea ca urmare a tratamentului îndelungat și cu doze mari a gușii, fie în sensul hipertiroidizării acesteia, fie prin instalarea unei insuficiențe tiroidiene — mixedem.

În primul caz — hipertiroidizarea gușii — se consideră că se produce o hipertiroidie prin deblocare, care are ca rezultat scăderea volumului glandei tiroide, însă cu stimularea activității endocrine. Această eventualitate reclamă înlocuirea iodoterapiei cu alte tipuri de medicație antitiroidiană, dintre care cei mai indicați sînt derivații tioamidici ; asocierea corticoterapiei este foarte utilă în aceste cazuri, deoarece permite reechilibrarea funcțională a glandei tiroide într-un timp mai scurt decît sub tratament exclusiv cu substanțe tioamidice.

În cel de-al doilea caz, mixedemul are un mecanism de producere mult mai complex. Aici intervine atît acțiunea iodurilor direct asupra glandei tiroide (în sensul stocării coloidului și al involuției tiroidei), cît și acțiunea asupra secreției hipofizare de hormon tireotrop ; în plus, se adaugă acțiunea iodurilor de inactivare a hormonului tireotrop în periferie. Scăderea secreției de hormon tireotrop, pe de o parte, și inactivarea lui periferică, pe de alta, constituie, alături de involuția tiroidiană, factori care duc la instalarea insuficienței tiroidiene și la agravarea acesteia în cazurile în care nu este recunoscută.

Suprimarea medicației antitiroidiene și instituirea tratamentului substitutiv sînt obligatorii în aceste cazuri, pînă la dispariția semnelor de hipotiroidie, cînd se va aprecia oportunitatea reluării tratamentului cu ioduri.

Datorită capacității iodului de a trece prin placentă și de a se elimina prin lapte, trebuie analizată cu mult discernămînt indicația iodurilor la femeile hipertiroidiene în timpul sarcinii sau în perioada de alăptare. Cu toate că nu există contraindicații formale ale derivaților anorganici de iod la gravide (spre deosebire de derivații tioamidici), folosirea unor doze inferioare în comparație cu perioada dinainte de sarcină constituie o măsură de precauție necesară în această situație. Urmărirea atentă a gravidei este imperios necesară în vederea stabilirii celei mai mici doze active și a evitării inducerii unor modificări funcționale ale glandei tiroide la făt.

Deoarece tiroida fetală începe să fixeze iodul abia după luna a 4-a de sarcină, controlul gravidei în a doua jumătate a sarcinii este necesar cel puțin lunar.

În perioada de lactație, tratamentul cu derivați iodați poate fi cauză de dispepsie la sugari (datorită acțiunii iritante digestive a iodului) ; uneori, datorită gustului neplăcut al iodului din lapte, copilul refuză sînul, fapt ce poate avea ca urmare ablactarea, care nu este în toate cazurile binevenită.

Scanned with OKEN Scanner

IODUL RADIOACTIV

Medicație de dată relativ recentă, iodul radioactiv a intrat în arsenalul terapeutic clasic al afecțiunilor tiroidiene. Pe măsura acumulării unei experiențe capabile să permită concluzii statistic valabile, indicațiile terapiei cu radioiod s-au extins de la hipertiroidie la recidivele postoperatorii și la neoplasmul tiroidian, astfel încît astăzi nu mai poate fi conceput un tratament complex al acestor afecțiuni fără iod radioactiv.

Valoarea terapeutică a iodului radioactiv se datorește capacității sale de a se comporta în organism ca și izotopul său stabil (iodul obișnuit) (I^{127}), avînd, în general, aceleași efecte. Concentrat în tiroidă, radioiodul emite radiații γ și β; acțiunea terapeutică se datorește radiațiilor β, a căror putere de penetrare este mică (circa 2,5 mm), realizînd iradierea locală. Radiațiile nu au valoare terapeutică, deoarece se pierd datorită puterii de pătrundere și vitezei lor mari; în schimb, ele sînt cele care permit măsurarea gradului de fixare a iodului radioactiv, avînd astfel valoare diagnostică și chiar de apreciere a gradului de iradiere a glandei tiroide, realizînd astfel stabilirea cu mai multă exactitate a dozei necesare de radioiod. Concentrarea în tiroidă a iodului radioactiv are ca urmare distrugerea tireocitelor de către razele β și, în consecință, reducerea progresivă a sintezei hormonilor iodați.

Dintre cei 17 izotopi radioactivi ai iodului, în terapeutică se utilizează practic numai izotopul I^{131}. Doza de 0,008 γ I^{131} emite o radioactivitate de 1 mili Ci.

Administrarea orală a iodurii de sodiu, provenită din produșii de fisiune ai uraniului, permite absorbția completă a sa în 3 ore; concentrația maximă în sînge este realizată în circa 60 de minute de la absorbție, iar în glanda tiroidă după 30 de ore. Cu toate că timpul de înjumătățire al izotopului I^{131} este de 8 zile, concentrația maximă tiroidiană începe să scadă după 3 zile.

Efectele administrării iodului radioactiv apar după 2-3 luni de la administrare; ele constau în scăderea de volum a glandei, reducerea numărului de tireocite, proliferarea colagenă simultan cu scăderea metabolismului, a iodului proteic sanguin și diminuarea semnelor clinice (în special exoftalmia).

Aprecierea dozei de I^{131} se face după 3 criterii: volumul tiroidei, intensitatea manifestărilor clinice și intensitatea iodocaptării și a vitezei de eliminare.

Eficacitatea terapeutică este maximă dacă se face pregătirea corectă cu substanțe tioamidice și dacă se respectă intervalul de 48 de ore da la întreruperea tratamentului cu derivați tioamidici și 30 de zile de la suprimarea administrării iodului.

Indicațiile iodului radioactiv sînt foarte largi, fiind deosebit de util în tratamentul ambulatoriu al hipertiroidiei; beneficiază de acest tratament tireotoxicoza cu gușă difuză (în care caz se obțin cele mai bune rezultate), hipertiroidia bătrînilor, a cardiacilor, hipertiroidia cu tendință la exoftalmie malignă. Recidivele postoperatorii se pretează cel mai bine la tratamentul cu radioiod, în care caz este superior celorlalte medicații. Doza terapeutică în aceste cazuri este de 4-15 mili Ci, administrată o dată sau în două prize, la interval de 2-3 luni (prima dată 2/3 din doză, apoi restul); rareori este nevoie de o a 3-a sau a 4-a administrare.

Scanned with OKEN Scanner

Neoplasmul tiroidian constituie una din indicațiile principale ale tratamentului cu iod radioactiv, adenocarcinomul și carcinomul folicular fiind cele mai sensibile forme histopatologice ale acestei localizări. În aceste cazuri, dozele folosite sînt mult mai mari decît în tratamentul hipertiroidiei ; se administrează inițial 100-200 mili Ci de I^{131}, doză care se poate repeta, cînd este cazul, pînă la un total de 800-1 000 mili Ci.

Efectele secundare nedorite ale iodului radioactiv se suprapun în general cu cele produse de iodul anorganic cu unele particularități legate, pe de o parte, de cantitatea mică de iod care se administrează, iar pe de alta de faptul că izotopul I^{131} este purtător de radioactivitate. Astfel, tulburările digestive sînt puțin importante, iar riscul supradozării este mult mai mare ; în plus intervine și acțiunea mutagenă a radiațiilor cu posibilitatea inducerii unor efecte carcinogenetice.

Acțiunea iritantă digestivă este mult mai puțin importantă decît în cazul folosirii izotopului natural (iodul anorganic sau organic) ; aceasta deoarece, atît cantitățile, cît și concentrațiile folosite în acest scop sînt foarte mici. În terapeutică, iodul radioactiv se folosește sub formă de iodură de sodiu, iodată în proporție mai mică de 5%, provenită din fisiunea uraniului. Pentru tratamentul hipertiroidiei se folosesc concentrații mici de 0,5—1,5 milicurie/ml, iar pentru tratamentul neoplasmului tiroidian acestea ajung la 25 milicurie/ml.

Datele din literatură sînt unanime în a aprecia că administrarea iodului radioactiv pe cale parenterală este, practic, lipsită de acțiune iritantă digestivă ; administrarea orală poate produce tulburări digestive *grețuri, vărsături, diaree* la aproximativ 1—3% dintre bolnavii care primesc această medicație.

În general, aceste tulburări sînt puțin supărătoare pentru bolnav și nu necesită tratament de corecție ; în plus, absorbția rapidă a substanței face ca manifestările iritative digestive să fie de scurtă durată.

Tulburările activității funcționale ale glandei tiroide sînt cele mai frecvente și cele mai importante accidente terapeutice induse prin administrarea iodului radioactiv. Acestea sînt produse, atît prin stimularea activității, cît și prin deprimarea funcțională a tiroidei.

În primele 10—14 zile de la instituirea tratamentului, se poate constata, la unii bolnavi, *accentuarea manifestărilor clinice ale hipertiroidiei,* concomitent cu creșterea cantității de iod legat de proteinele plasmatice ; se produce, de asemenea, modificarea volumului și a consistenței glandei tiroide, în sensul creșterii acestora. Manifestările clinice, modificările bioumorale și cele anatomopatologice tiroidiene diminuează treptat, încît după 2—3 luni de la administrarea radioiodului simptomatologia clinică se atenuează pînă la dispariție, iar testele biologice se normalizează.

Se consideră că lipsa exacerbării semnelor hipertiroidiei și tulburărilor bioumorale în primele 2—3 săptămîni care urmează administrării de iod radioactiv constituie un criteriu al insuficientei dozări a substanței. În aceste cazuri, după o perioadă de 2—3 luni, timp suficient pentru urmărirea evoluției bolii sub influența tratamentului, se poate relua administrarea substanței radioactive, eventual cu doze superioare celor folosite inițial.

Scanned with OKEN Scanner

În situațiile în care doza inițială a fost mai mare decît cea necesară pentru reechilibrarea activității funcționale a glandei tiroide, poate apărea *mixedem*.

Captarea de către glanda tiroidă a iodului radioactiv este urmată de încorporarea sa în molecula de tiroxină și depozitarea în coloidul foliculului de unde se eliberează în ritm lent. Razele ß emanate în interiorul foliculului își exercită acțiunea distructivă asupra tireocitelor ; aceasta se caracterizează prin picnoza și necroza celulelor foliculare, dispariția coloidului și fibroza glandei. În cazul în care dozele de radioiod au fost corect apreciate, acțiunea distructivă se exercită exclusiv asupra țesutului tiroidian ; la doze mai mari, acțiunea se exercită și asupra țesuturilor învecinate : timusul, glandele paratiroide, traheea. Iradierea cu doze de iod radioactiv corespunzătoare distrucției complete a glandei tiroide face ca după un timp variabil să apară insuficiența funcțională tiroidiană. Mixedemul poate fi tranzitor, în care caz reluarea activității secretoare a glandei se face spontan, în 1—2 luni ; activitatea funcțională tiroidiană se reia pe seama foliculilor situați la periferia glandei, care au fost puțin sau de loc afectați de acțiunea distructivă a radiațiilor β. În situațiile în care dozele de radioiod au fost mari, acțiunea distructivă se exercită asupra tuturor foliculilor tiroidieni, fapt care are ca urmare instalarea definitivă a mixedemului ; acestea se întîmplă în cazurile de neoplasm tiroidian, în care se urmărește acest lucru, iar în hipertiroidie numai accidental. Se consideră că din totalul bolnavilor cu hipertiroidie tratați cu iod radioactiv circa 15% devin hipotiroidieni (instalarea manifestărilor clinice se face după cîteva luni și durează 1—2 ani), iar dintre aceștia numai la 1% mixedemul este definitiv. În aceste cazuri, tratamentul substitutiv se impune ca o necesitate ; se poate administra, fie extract total de glandă tiroidă în doze medii și mari (100—150 mg), fie tiroxină 0,5—1 mg/zi, pe toată durata insuficienței tiroidiene.

Este interesant de semnalat faptul că proporția de hipertiroidii este mult mai mare la persoanele cărora li s-a administrat în prealabil iod radioactiv în scop diagnostic decît la cele care nu au fost supuse anterior unei astfel de investigații. Întrucît datele de literatură sînt unanime în această problemă, numărul mare de astfel de cazuri avînd valoare statistică, este recomandabil ca explorarea capacității funcționale a glandei tiroide cu iod radioactiv să fie făcută cu mult discernămînt, în vederea evitării inducerii pe cale iatrogenă a unei hipertiroidii.

Cu toate că nu s-au adus argumente convingătoare care să pledeze în favoarea *acțiunii cancerigene* a iodului radioactiv, majoritatea autorilor recomandă evitarea acestui tratament la persoanele cu hipertiroidie, a căror vîrstă este sub 40—45 de ani. Neoplasmele tiroidiene secundare administrării de iod radioactiv au fost întîlnite numai în mod excepțional în datele de literatură.

Riscul iradierii gonadelor este minim ; tulburarea funcțiilor ovariene (suprimarea menstrelor) la femeile cu neoplasm tiroidian, cu sau fără metastaze, tratate cu radioiod în doze mari (de ordinul sutelor de milicurie), fără a contraindica această medicație, impune prudență în administrarea la femeile în plină activitate sexuală. Trebuie avută întotdeauna în vedere și posibilitatea inducerii modificărilor genetice.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, trebuie avută în vedere posibilitatea apariţiei modificărilor hematologice care traduc afectarea măduvei hematoformatoare în timpul tratamentului cu iod radioactiv. De aceea este recomandabil să se cerceteze săptămînal sau la 10 zile hemograma şi în special evoluţia elementelor seriei albe.

Leucopenia este de regulă puţin importantă, trecătoare ; leucozele induse de această medicaţie sînt mai mult intuite decît întîlnite în practica medicală.

În perioada de alăptare şi în timpul sarcinii, tratamentul cu iod radioactiv este contraindicat formal, dată fiind capacitatea mare a iodului de a trece în lapte şi în circulaţia fetală ; în cazul în care administrarea radioiodului este neapărat necesară, se vor folosi izotopii cu cea mai mică perioadă de înjumătăţire. În acest sens sînt de preferat izotopii I^{128} şi I^{130}, cu perioada de înjumătăţire de 25 de minute şi respectiv 13 ore, în comparaţie cu cea a I^{131}, care este mult mai mare, în medie de 8 zile.

În vederea valorificării depline a valorii terapeutice şi diagnostice a iodului radioactiv, se impune mult discernămînt pentru stabilirea indicaţiilor şi a posologiei, ca şi urmărirea bolnavilor pentru a sesiza apariţia efectelor secundare nedorite şi a le trata, cînd este cazul.

MEDICAŢIA INSUFICIENŢEI TIROIDIENE

Insuficienţa tiroidiană, indiferent de modul său de instalare (afectarea hipotalamo-hipofizară cu alterarea capacităţii secretoare a hormonilor tropi — printre care cel tireotrop — sau afectarea tiroidiană directă, tiroidectomia etc.) beneficiază de tratamentul substitutiv. Dacă stimularea hipotalamo-hipofizară, realizată prin hormon tireotrop, este rar folosită în practică, în schimb, administrarea exogenă de hormoni tiroidieni constituie metoda cea mai utilizată. Tratamentul substitutiv se efectuează, fie cu extracte totale de glandă tiroidă, fie prin hormoni purificaţi.

Extractele toatale de glandă tiroidă au avantajul administrării comode, al compoziţiei complexe hormonale şi al uşurinţei procurării (fiind uşor de preparat), dar au dezavantajul variaţiilor mari de acţiune.

Hormonii tiroidieni purificaţi îşi datoresc vasta lor utilizare terapeutică eficacităţii clinice deosebite, dozele zilnice fiind de ordinul microgramelor pentru liotironină (în general 20—100 pe zi) sau al fracţiunilor de miligram (0,1—0,5—1 mg). Stabilirea dozelor preparatelor hormonale necesită, însă, mult discernămînt, întrucît supradozarea poate produce accidente terapeutice importante (fiind vorba de un tratament de lungă durată), iar dozele mici sînt ineficiente (în medie, secreţia zilnică fiziologică de tiroxină este de 30—35 mg, cantitate de care trebuie să se ţină seamă la stabilirea dozelor terapeutice).

În terapeutică se folosesc curent numai doi hormoni tiroidieni : tiroxina şi triiodtironina ; aceştia sînt de 2—4 ori mai activi sub formă levogiră, decît sub formă dextrogiră, iar l-triiodtironina este mai activă de circa 5 ori decît -l-tiroxină. Cercetările moderne, care au arătat că la nivelul organului terminal tiroxina se transformă în triiodtironină, fiind deci hormonul tiroidian cel mai activ, au contribuit la recunoaşterea adevăratei sale valori tera-

Scanned with OKEN Scanner

peutice, fiind din ce în ce mai mult recomandată ca tratament substitutiv în insuficiența tiroidiană. Criteriile clinice ale eficacității terapeutice sînt : îmbunătățirea stării generale, creșterea pulsului și a frecvenței mișcărilor respiratorii, a diurezei, scăderea în greutate, revenirea la normal a aspectului feței, normalizarea tranzitului intestinal. Modificările cutanate și anemia sînt ultimele care sînt influențate de tratamentul hormonal tiroidian. La copiii cretini tratați tardiv, tulburările neuropsihice pot fi puțin sau chiar de loc influențate.

În general, eficacitatea terapeutică a hormonilor tiroidieni este legată de participarea lor în metabolismul energetic, în metabolismul fosfolipidelor și colesterolului, metabolismul glucidic și hidroelectrolitic.

Efectele secundare nedorite ale hormonilor tiroidieni se datoresc : dozării incorecte (supra-sau subdozarea), acțiunii lor iritante digestive și sensibilizante și relației strînse care există între acești hormoni și catecholamine.

Tulburările digestive cele mai frecvent întîlnite sînt *scăderea apetitului*, care poate evolua pînă la *anorexie* și *accelerarea tranzitului intestinal*. În general acestea sînt direct proporționale cu dozele folosite și cu durata tratamentului, incidența cea mai mare fiind constatată în cazul tratamentelor îndelungate.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive, care apar ca efecte secundare nedorite în cursul tratamentului hormonal tiroidian, este diferit pentru anorexie și pentru tulburările tranzitului intestinal.

Anorexia constituie expresia acțiunii excitante centrale a hormonilor tiroidieni, acțiune care este mult crescută în timpul tratamentelor îndelungate cu acest tip de medicație. În plus, intervine și un mecanism indirect stimulant central al catecholaminelor, a căror biosinteză interferează, în faza de formare a tirozinei, cu sinteza hormonilor tiroidieni. Rareori scăderea apetitului este așa de marcată încît să necesite tratament corectiv ; în aceste cazuri, se poate face apel la substanțele amare, în vederea stimulării secreției gastrice pe cale reflexă, sau la substanțele sedative centrale (Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital), care neutralizează, în parte acțiunea excitantă centrală a hormonilor tiroidieni, fără a interesa acțiunile metabolice ale acestora.

Diareea constituie unul dintre semnele de supradozare a hormonilor tiroidieni, acțiunea stimulantă a musculaturii netede intestinale fiind caracteristică acestora ; de altfel, accelerarea tranzitului intestinal constituie unul dintre simptomele de bază ale hipertiroidiei.

În producerea diareei mai intervine și acțiunea iritantă pe care o exercită hormonii tiroidieni asupra mucoasei intestinale, această cale constituind principala lor cale de eliminare din organism.

Ca urmare, tranzitul intestinal este accelerat, resorbția apei este scăzută, conținutul intestinal exercitînd, astfel, prin masa sa mare, acțiunea de stimulare a peristaltismului intestinal.

În general nu ridică problema unui tratament special deoarece, prin diminuarea dozelor, tranzitul intestinal se normalizează.

Manifestările cardiovasculare sînt destul de frecvent întîlnite în timpul tratamentelor îndelungate cu hormoni tiroidieni. Indiferent de intensitatea acestor tulburări, ele se manifestă prin : *senzația de valuri de căldură, palpi-*

Scanned with OKEN Scanner

taţii (în general cu ritm rapid), *senzaţia de lipsă de aer şi dureri precordiale*, care pot prezenta aspectul acceselor de *angor pectoris*.

Din punctul de vedere al accidentelor şi incidentelor cardiovasculare, hormonii tiroidieni se aseamănă foarte mult cu substanţele simpaticomimetice şi în special cu adrenalina. De altfel, această asemănare se datoreşte unor interferenţe metabolice ale acestor tipuri de substanţe, atît hormonii tiroidieni, cît şi catecholaminele trecînd prin stadiul de tirozină.

Sinteza catecholaminelor se face plecînd de la fenilalanină — aminoacid esenţial — în trei etape : a) formarea tirozinei ; b) formarea dopaminei şi c) formarea noradrenalinei.

Sinteza hormonilor tiroidieni se face pe două căi :

a) Formarea tiroxinei (tetraiodtironină) are loc în două etape :

— iodarea tirozinei cu formarea de diiodtirozină ;

— unirea a două molecule de diiodtirozină, care duce la formarea tiroxinei.

b) Formarea triiodtironinei, care se efectuează, de asemenea, în două etape :

— iodarea tirozinei, care duce la monoiodtironină ;

— cuplarea unei molecule de monoiodtironină cu o moleculă de diiodtironină, cu formare de triiodtironină.

Stadiul de tirozină, comun celor două tipuri de hormoni — medulosuprarenalieni şi tiroidieni — explică, pe de o parte, existenţa manifestărilor de hipersimpaticotonie la bolnavii cu hipertiroidie, iar pe de alta, efectele secundare nedorite ale hormonilor tiroidieni de acelaşi tip cu al substanţelor adrenergice. În condiţiile hiperproducerii urmează calea metabolică spre catecholamine, care pînă la un punct poate fi considerată ca un mecanism compensator, adrenalina şi noradrenalina avînd o durată de acţiune mult mai scurtă decît hormonii tiroidieni. Cînd mecanismul compensator este depăşit, atunci toate acţiunile de tip simpatoadrenergic accentuează sau întreţin manifestările clinice ale hipertiroidiei, iar acestea devin efecte secundare nedorite sau accidente terapeutice.

În producerea tulburărilor cardiovasculare, hormonii tiroidieni acţionează, atît prin mecanism direct — stimularea centrilor simpatici — cît şi indirect — sensibilizarea la adrenalină a structurilor adrenergice.

Palpitaţiile sesizate de bolnavi ca bătăi cardiace frecvente, mai puternice decît în mod obişnuit, de cele mai multe ori reprezintă traducerea pe plan clinic a acţiunii de creştere a excitabilităţii miocardice, care are ca rezultat tahicardie. Uneori, pe lîngă creşterea alurii ventriculare, se constată şi *extrasistole*, care, de cele mai multe ori, sînt percepute de către bolnavi ca senzaţie de oprirea inimii sau bătăi mai puternice, urmate de unele mai slabe. *Senzaţia de lipsă de aer* de care se plîng uneori bolnavii care urmează tratament cu hormoni tiroidieni sau cu extracte de glandă tiroidă sînt secundare tahicardiei şi aritmiei extrasistolice ; în mare parte însă, ea este legată de starea de nelinişte, de agitaţia psihomotorie şi de ameţeli care însoţesc de regulă tulburările cardiovasculare.

În unele cazuri, în general rare, la bolnavii cu hipotiroidie pot apărea *dureri precordiale de tip anginos* ca efect secundar nedorit al medicaţiei substitutive tiroidiene. Este interesant de semnalat că acestea pot apărea la per-

Scanned with OKEN Scanner

soane indemne de vreo leziune coronariană, ca urmare a creşterii metabolismului general şi a creşterii mult mai mari a consumului de oxigen de către fibra miocardică, în comparaţie cu lucrul mecanic efectuat.

Tulburările cardiovasculare produse de medicaţia hormonală tiroidiană sînt mult mai frecvente şi cu intensitate mai mare, cînd se administrează acestor bolnavi, adrenalină. Acest fapt impune prudenţă (dacă nu contraindicarea) adrenalinei sub orice formă la bolnavii hipotiroidieni care urmează tratament substitutiv ca şi la cei cu hipertiroidie. Pentru aceleaşi motive trebuie avută în vedere posibilitatea producerii unor accidente cardiovasculare, în special a tulburărilor de ritm în timpul narcozei, fără, însă, să se ajungă la gravitatea sincopei adrenalinocloroformice.

Tulburările neuropsihice sînt întîlnite cu frecvenţă diferită în timpul tratamentului cu hormoni tiroidieni, incidenţa cea mai mare fiind constatată după utilizarea dozelor mari şi administrare de lungă durată. Ele constau în : *stare de nelinişte, agitaţie psihomotorie, ameţeli, tulburări de comportament.* În general frecvenţa şi intensitatea manifestărilor neuropsihice sînt în funcţie de tipul activităţii nervoase superioare a individului.

Cefaleea, anorexia, tremurăturile extremităţilor, senzaţia de slăbiciune în membrele superioare, care survin la mixedematoşi în special în primele două săptămîni de la instituirea tratamentului, mai ales cînd se folosesc doze de atac, constituie expresia stimulării a două formaţii nervoase diferite : substanţa reticulată şi rinencefalul. Acţiunea hormonilor tiroidieni asupra acestor formaţiuni se exercită, atît pe cale directă, cît şi indirectă, prin intermediul adrenalinei.

După depăşirea primei luni de tratament substitutiv, tulburările neuropsihice scad în intensitate, fie datorită scăderii dozelor o dată cu stabilirea necesarului zilnic de hormoni exogeni, fie datorită unei oarecare toleranţe, în special pentru acest tip de efecte secundare.

Cercetările electroencefalografice au arătat, la aceşti bolnavi, modificări ale activităţii electrice cerebrale de acelaşi tip cu cele provocate de atenţie şi mult mai pronunţate decît cele produse de substanţele excitante ale sistemului nervos central (cafeină, amine de trezire) ; în schimb, traseul electric este foarte asemănător cu cel produs de adrenalină.

Mecanismul manifestărilor neuropsihice produse de hormonii tiroidieni este foarte probabil în legătură cu acţiunea de facilitare a transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor centrale, pe care o exercită, atît direct, cît şi prin intermediul catecholaminelor.

Tulburări endocrine diverse pot surveni în timpul şi ca urmare a tratamentului de lungă durată cu hormoni tiroidieni ; practic, poate fi tulburată activitatea funcţională a oricărei glande cu secreţie internă. Funcţia normală tiroidiană este indispensabilă pentru involuţia timusului, pentru buna funcţionare a glandelor paratiroide, a glandelor sexuale şi a funcţiilor hipofizare, în special cele legate de activitatea somatotropă. Sub- sau supradozarea hormonilor tiroidieni duce la schimbarea echilibrului funcţional între glanda tiroidă şi celelalte glande endocrine, care are ca urmare apariţia unor tulburări importante metabolice. În primul rînd este dereglat mecanismul de *feed-back* hipofizo-tiroidian ; prezenţa în exces a hormonilor tiroidieni în sînge are drept rezultat inhibarea secreţiei de hormon tireotrop hipofizar, pe cînd scă-

Scanned with OKEN Scanner

derea concentrației lor plasmatice exercită acțiune stimulentă asupra hormonului tireotrop.

Întreruperea tratamentului substitutiv tiroidian sau scăderea dozelor sub cele necesare activității funcționale normale a glandei poate fi urmată de manifestări clinice subiective și obiective de hipotiroidism. În cazul în care acestea apar în timpul tratamentului trebuie modificată posologia, deoarece cea folosită pînă atunci nu era suficientă. În situația în care tratamentul substitutiv se întrerupe pentru un timp mai mare, revenirea la normal a metabolismului bazal se face după o perioadă de aproximativ 2 săptămîni. Ar fi, în acest, caz, o situație similară cu cea produsă de suprimarea tratamentului glucocorticoid în cazurile de insuficiență corticosuprarenală. Cum însă, pînă în prezent, nu există posibilitatea administrării de hormoni tireotrop hipofizar la sfîrșitul tratamentului cu hormoni tiroidieni, atunci se va căuta ca efectele deprimării funcției glandei tiroide să se evite prin reducerea progresivă a dozelor.

Manifestările alergice au fost semnalate în cursul administrărilor cronice de preparate tiroidiene, atît a extractelor totale de glandă, cît și a preparatelor hormonale purificate. Au fost astfel interpretate ca reacții alergice unele *erupții cutanate eritematoase, papuloase, urticariene* apărute în timpul tratamentului hormonal tiroidian. Ele au fost însă de mică importanță și avînd durată scurtă nu au făcut obiectul unor cercetări în vederea stabilirii mecanismului de producere și a suprimării lor. În cazul în care aceste erupții nu au tendința la involuție spontană, se poate face apel, cu rezultate bune, la medicația antihistaminică (Romergan, Nilfan, Feniramin).

În utilizarea terapeutică a hormonilor tiroidieni, în vederea valorificării depline a acțiunii lor substitutive și a reducerii la minimum a efectelor secundare nedorite, trebuie să se țină seamă de cîteva aspecte, și anume :

— Triiodtironina are acțiune mai puternică, perioadă de latență și durată de acțiune mai scurtă decît a tetraiodtironinei (tiroxina).

— În administrările cronice este de preferat tiroxina, deoarece avînd durată de acțiune mai lungă, poate fi administrată cu intermitență, 3—5 zile pe săptămînă, asigurîndu-se, în acest mod, menținerea unor concentrații hormonale sanguine constante.

— Sensibilitatea la medicația hormonală tiroidiană este diferită la persoanele cu funcție tiroidiană normală, în comparație cu cele care au insuficiență tiroidiană. Toleranța mare a eutiroidienilor se pare că este rezultatul distrugerii hormonului exogen de către glanda tiroidă. Sensibilitatea mare, variabilă de la un individ la altul, a hipotiroidienilor la preparatele hormonale tiroidiene, atît în stadiul disfuncțial, cît și atunci cînd se ajunge în stadiul de eutiroidie, constituie dificultatea cea mai mare în stabilirea dozelor substitutive necesare în fiecare caz în parte. De aceea urmărirea bolnavului și modificarea posologiei în funție de modificările clinice și biologice, ca și de efectele secundare nedorite constituie un imperativ al terapeuticii hormonale tiroidiene.

Rezultatele tratamentului substitutiv al insuficienței tiroidiene, cînd acesta este corect condus, sînt în general foarte bune, contribuind la menținerea unui echilibru endocrin capabil să permită o activitate normală a bolnavului respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

HORMONII SEXUALI

HORMONII ANDROGENI

Pe lîngă testosteron — pricipalul hormon sexual masculin, secretat de celulele Leydig ale testiculelor şi în mai mică măsură de zona reticulară a corticosuprarenalei şi de către ovar —, în terapeutică se folosesc şi derivaţi sintetici sau semisintetici, între care mai importanţi sînt metiltestosteronul şi fluoximesteronul.

Pe măsura cunoaşterii mai bune a rolului fiziologic al hormonilor androgeni, valoarea lor terapeutică a crescut tot mai mult, indicaţiile lor fiind stabilite cu mai mult discernămînt ; în aceeaşi măsură efectele lor secundare s-au redus, atît ca frecvenţă, cît şi ca intensitate. De la indicaţiile substitutive în insuficienţa testiculară, sfera indicaţiilor clinice s-a lărgit, cuprinzînd carcinomul mamar cu metastaze şi o serie de tulburări ale sferei genitale la femei (metroragii, dismenoree, endometrioză), unde hormonii androgeni interferează cu secreţia şi funcţia hormonilor sexuali feminini.

Efectele secundare nedorite pe care le produc hormonii androgeni sînt, fie expresia exagerării acţiunii lor fiziologice (endocrine şi metabolice), fie expresia particularităţilor metabolice ale acestora. Exagerarea acţiunii androgenice poate constitui sursă de accidente terapeutice *la femei*, în general, la care poate produce suprimarea ovulaţiei sau virilizare ; *la femeile care alăptează*, la care poate inhiba secreţia lactată ; *la embrion*, la care poate induce masculinizarea fătului feminin sau hermafroditism *şi chiar la bărbaţi*, la adulţi putînd provoca inhibarea spermatogenezei, iar la adolescenţi oprirea creşterii.

La bărbatul adult efectele hormonilor androgeni asupra testiculului sînt diferite în funcţie, atît de starea funcţională a glandei, cît şi de dozele folosite.

În timpul vieţii sexuale (perioada de activitate sexuală), hormonii androgeni sînt necesari pentru integritatea morfofuncţională a epididimului, prostatei, glandelor seminale, a glandelor Cooper ca şi pentru menţinerea caracterelor sexuale secundare. Cu toate că nu există încă un punct de vedere unanim admis cu privire la rolul hormonilor androgeni în procesul de spermatogeneză, totuşi participarea acestora nu poate fi exclusă.

Dozele moderate exercită acţiune stimulantă asupra procesului de spermatogeneză în situaţiile de hipogonadism produs prin insuficienţă hipofizară ; în cazurile de oligospermie, o dată cu întreruperea tratamentului androgenic, se constată, în cele mai multe cazuri, o exacerbare reactivă a spermatogenezei.

Administrarea de testosteron la bărbaţii normali din punctul de vedere al activităţii androgenice poate duce la diminuarea şi chiar dispariţia celulelor Leydig, pe de o parte, şi la atrofia tubilor seminiferi, care are ca urmare *inhibarea procesului de spermatogeneză*, pe de altă parte.

Tulburarea funcţiilor exocrine şi a celor endocrine ale testiculului normal sub influenţa tratamentului androgenic constituie expresia perturbării mecanismului de *feed-back* hipofizo-testicular, care menţine activitatea normală a gonadelor. Existenţa unei concentraţii sanguine crescute de hormoni androgeni are ca urmare diminuarea şi chiar suprimarea secreţiei gonadotrofinelor hipofizare ; în lipsa stimulului fiziologic hipofizar, structurile exo- şi endo-

Scanned with OKEN Scanner

crine testiculare intră în insuficiență funcțională, se hipotrofiază și, în cazurile în care se folosesc doze mari și timp îndelungat, se pot atrofia. De altfel, acest mecanism este comun pentru toate dereglările funcționale ale glandelor endocrine, care se caracterizează prin creșterea (endogenă sau exogenă) a cantității de hormon circulant, care are ca urmare suprimarea secreției de hormoni tropi hipofizari.

Suprimarea tratamentului cu hormoni androgeni este urmată, la persoanele cu oligospermie, de revenirea la normal și chiar de creșterea activității spermatogenetice. La persoanele normale nu s-a constatat această creștere reacțională a spermatogenezei după întreruperea administrării hormonale.

Avînd în vedere tulburările morfofuncționale testiculare pe care le poate induce pe linia secreției endo- sau exocrine, administrarea hormonilor androgeni la persoane cu activitate funcțională testiculară normală este formal contraindicată. Acest lucru este posibil astăzi, deoarece acțiunea anabolizantă, pentru care a fost mult timp folosit testosteronul în tratamentul hepatopatiilor cronice și a nefropatiilor cronice, este cel puțin egală cu a derivaților sintetici anabolizanți, ale căror efecte androgenice sînt mult mai puțin marcate.

La adolescent inițierea activității testiculare se face de către hipofiza anterioară prin hormonii gonadotropi. Hormonii androgeni secretați induc dezvoltarea organelor sexuale și a caracterelor sexuale secundare masculine.

Administrarea de hormoni androgeni în această perioadă de instabilitate funcțională hipofizo-testiculară, în doze care depășesc pe cele fiziologice, va avea repercusiuni atît de ordin endocrin, cît și metabolic. Pe de o parte, funcțiile testiculare exogene și endogene vor fi influențate de cantitățile administrate din afară (mult crescute în comparație cu cele fiziologice la această vîrstă), iar pe de alta de scăderea secreției gonadotrofinice care urmează administrării. Dacă tratamentul hormonal androgenic nu durează timp prea mult, activitatea funcțională hipofizo-gonadică se poate relua la nivelul normal. În schimb, efectele metabolice ale hormonilor androgenici pot constitui, în acest caz, efecte secundare nedorite, cu repercusiuni importante asupra dezvoltării ulterioare a adolescentului.

Dacă stimularea anabolismului și reducerea catabolismului nu comportă nici un risc la această vîrstă, atunci cînd este vorba de creșterea greutății corporale, creșterea masei musculare și a greutății rinichiului (efectul renotrofic), nu tot același lucru se poate spune despre stimularea procesului de osteogeneză. Stimularea formării matricei proteice a oaselor, utilă pentru stimularea creșterii copiilor în anumite situații în care creșterea este întîrziată, poate fi dăunătoare alteori, deoarece poate provoca oprirea prematură a creșterii prin osificare precoce a cartilajelor de creștere.

Administrarea de hormoni androgeni la băieți în perioada de creștere și dezvoltare necesită mult discernămînt în vederea stabilirii dozelor, duratei tratamentului, momentului instituirii și întreruperii sale, pentru a valorifica pe deplin acțiunea anobilizantă și virilizantă și-a reduce la minimum riscul opririi creșterii oaselor.

La femei, hormonii androgeni își găsesc indicații terapeutice importante (endometrioză, metroragii, dismenoree), dată fiind capacitatea acestora de a interfera cu hormonii sexuali feminini sub aspect funcțional și secretor.

Scanned with OKEN Scanner

În general, accidentele terapeutice pe care le poate induce tratamentul androgenic la femei sînt de două tipuri : suprimarea ovulației și virilizare.

Suprimarea ovulației se produce mai ales în cazurile în care se folosesc doze mari administrate în prima parte a ciclului menstrual ; hormonii androgeni împiedică proliferarea endometrului și suprimă ovulația în ciclul în cursul căruia s-au administrat. Administrarea în a doua jumătate a ciclului nu este urmată de modificări ale ciclului următor.

Afectarea funcțiilor ovariene prin tratament hormonal androgenic constituie expresia clinică a inhibării secreției de hormoni gonadotropi hipofizari. Dacă în ceea ce privește influența indirectă a hormonilor androgeni asupra funcției ovariene există un punct de vedere unanim acceptat, în privința acțiunii directe asupra ovarelor părerile sînt împărțite, majoritatea cercetătorilor consideră că androgenii nu au, practic, nici o acțiune directă asupra ovarului. Asupra mucoasei uterine, hormonii androgeni exercită acțiune progestativă directă.

Virilizarea femeilor constituie unul dintre efectele secundare nedorite care limitează administrarea hormonilor androgeni, atît în ceea ce privește doza, cît și durata tratamentului. Acțiunea virilizantă se traduce prin : *îngroșarea vocii, calviție, mărimea clitorisului, hirsutism, acnee vulgară.*

Sensibilitatea femeilor la medicația hormonală androgenică este foarte diferită, atît în ceea ce privește apariția semnelor de masculinizare, cît și în ceea ce privește diminuarea și dispariția acestora după întreruperea tratamentului. Se consideră că dozele care nu depășesc 75 mg pe săptămînă sînt, practic, lipsite de acțiune virilizantă.

În cazul în care au apărut manifestările care traduc efectul masculinizant, acestea retrocedează într-o anumită ordine : primele care dispar sînt acneea și hirsutismul, iar modificările pilozității pielii capului, ale vocii și cele clitoridiene pot persista încă un timp după suprimarea tratamentului androgenic.

Merită, de asemenea, reținută modificarea libidoului, care în cursul dozelor mari de hormoni androgeni poate prezenta grade și forme diferite, de la creșterea apetitului sexual pînă la apariția impulsurilor homosexuale.

La femeile care alăptează, administrarea hormonilor androgeni, în special a dozelor mari, poate induce scăderea sau chiar suprimarea secreției lactate. Dacă în unele cazuri oprirea secreției de lapte constituie un efect dorit al medicației androgenice (la femei care nu alăptează), în majoritatea cazurilor, însă această acțiune constituie un efect secundar nedorit.

Mecanismul de producere a sa este foarte probabil în legătură cu capacitatea hormonilor androgeni de a inhiba secreția hormonului luteotrop hipofizar.

Asupra embrionului, administrarea de hormoni androgeni în doze mari, în primele luni ale sarcinii, este capabilă să inducă — la embrionul de sex feminin — o serie de modificări morfologice de tip masculinizant, caracterizate prin dezvoltarea veziculelor seminale, a epididimelor, a canalelor ejaculatoare, a vaselor deferente și a penisului ; se poate ajunge, în unele cazuri, chiar la aspecte de hermafroditism.

Scanned with OKEN Scanner

Dată fiind raritatea tratamentelor androgenice efectuate în timpul sarcinii, cu toată gravitatea lor, efectele nocive ale acestei medicații asupra embrionului sînt puțin importante în practica curentă.

Retenție hidrosalină se constată mai ales la bolnavii în vîrstă, cu hipoproteinemie sau cu manifestări incipiente de insuficiență cardiacă.

Hormonii androgeni, ca și estrogenii de altfel, cresc capacitatea renală de reabsorbție tubulară a sodiului și clorului ; consecutiv, se reabsoarbe o cantitate de apă mai mare decît în mod normal (pe seama cantității de apă supusă absorbției facultative, la nivelul segmentului distal al tubului renal). Întrucît resorbția crescută de apă și sodiu este urmată de creșterea volemiei, aceasta va constitui o supraîncărcare, nu numai inutilă, dar și dăunătoare, a sectorului cardiovascular, putînd declanșa insuficiența cardiacă la un bolnav aflat la limita compensării. Din cauza structurii simple, sodiul și apa trec ușor prin peretele vascular, ajungînd din sectorul vascular în cel interstițial, unde determină apariția edemelor. Preexistența unor modificări biologice de tipul hipoproteinemiei accentuează această tendință la acumularea de lichid în spațiul extracelular.

În privința mecanismului intim al retenției hidrosaline, aceasta este foarte probabil în legătură cu creșterea rezervei energetice celulare tubulare, care apare ca urmare a stimulării procesului de fosforilare oxidativă, consecință a stimulării sistemului enzimatic DPN-DPNH și a citocrom c-reductazei de către hormonii androgeni.

Tulburări funcționale hepatice au fost semnalate mai ales — dacă nu exclusiv — după administrarea de metiltestosteron în doze mari.

Astfel, după tratamente efectuate cu acest derivat hormonal androgenic se poate produce *icter*. Cercetările biochimice, ca și cele histopatologice au evidențiat, în aceste cazuri, stază în capilarele biliare din segmentul central al lobulului hepatic ; canalele biliare mai mari nu sînt afectate de staza biliară. Celulele hepatice situate în imediata vecinătate a capilarelor biliare cu stază suferă modificări histologice minime, reversibile după întreruperea tratamentului.

Explorarea funcțională hepatică evidențiază creșterea activității fosfatazice alcaline a serului.

Examenul obiectiv nu evidențiază modificări decelabile clinic în afara colorației galbene a mucoaselor și, eventual, a tegumentelor ; nu s-au descris modificări de volum al ficatului.

Mecanismul de producere a icterului de tip colostatic nu este complet elucidat ; se consideră că este vorba probabil de un mecanism alergic.

După întreruperea administrării substanței, manifestările clinice, modificările biochimice și cele histopatologice retrocedează în scurt timp.

Cele cîteva cazuri de *nefrocalcinoză* citate în literatură ca urmare a tratamentului cu hormoni androgeni sînt foarte probabil coincidențe, ele apărînd *în timpul, dar nu din cauza, tratamentului*. Acest accident terapeutic a fost semnalat la bolnavi cu leziuni de tip osteolitic, secundare unui neoplasm, care au indus un sindrom hipercalcemic. Eliminarea pe cale renală a excesului de calciu a făcut posibilă depunerea sărurilor de calciu în parenchimul renal și chiar în căile urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Este, totuşi, puţin probabil ca medicaţia androgenică să fie responsabilă de această tulburare, deoarece, prin acţiunea sa anabolizantă, această medicaţie favorizează depunerea calciului în oase şi nu decalcifierea acestora. Este mult mai aproape de realitate ca aceste accidente să fie interpretate ca expresie a osteolizei indusă de procesul neoplazic care — poate —, în afara tratamentului androgenic, ar fi fost mai accentuată.

Dezavantajele substanţelor androgenice legate de durata scurtă a acţiunii, de calea de administrare, ca şi de metabolizarea rapidă a acestora de către celula hepatică au fost, în cea mai mare parte, rezolvate prin artificii biochimice. Astfel, în cazurile în care sînt necesare concentraţii mici se foloseşte calea orală (metiltestosteronul, fluoximesteronul) sau sublinguală (metiltestosteronul). Cînd terapia substitutivă reclamă cantităţi mari de hormoni androgeni, calea parenterală este de preferat ; în acest sens, se folosesc soluţiile uleioase sau suspensiile apoase ale esterilor testosteronului, dintre care propionatul de testosteron este cel mai frecvent utilizat în terapeutică. Pentru acţiunea de lungă durată, de tip retard, se folosesc : *ciclopentil-propionatul de testosteron*, cu durata de acţiune de 7—10 zile ; *fenil-propionatul de testosteron*, (Testolent), cu durata de acţiune de circa 15—20 de zile, şi *enantatul de testosteron*, a cărui acţiune se prelungeşte 3—4 săptămîni de la administrare.

HORMONII ESTROGENI

Hormonii ovarieni — capabili să declanşeze estrul şi să provoace dezvoltarea organelor sexuale accesorii şi a caracterelor sexuale secundare feminine — au constituit mult timp singurele preparate cu acţiune estrogenică folosite în terapeutică. Ulterior, pe măsura dezvoltării chimiei de sinteză, estrogenilor naturali li s-au adăugat o serie de substanţe semisintetice şi sintetice, încît astăzi se folosesc curent în terapeutică trei tipuri de preparate cu acţiune estrogenică, şi anume :

— estrogenii naturali — estradiolul, estrona şi estriolul —, ca şi esterii şi conjugaţii lor ;

— estrogenii semisintetici, din care cel mai utilizat este etinilestradiolul şi

— estrogenii sintetici — derivaţii de stilben — al căror principal reprezentant îl constituie dietilstilbestrolul.

Existenţa unui număr mare de preparate cu acţiune estrogenică permite o mai bună individualizare a tratamentului, în sensul posibilităţii administrării parenterale a unor produşi cu resorbţie lentă (esterii estrogenilor naturali cu diferiţi acizi organici : palmitic, benzoic, acetic, propionic), ca şi a folosirii căii orale, utilă mai ales în cazul tratamentelor de lungă durată.

Interesant sub raportul corelaţiei între structura chimică şi acţiunea substanţelor estrogenice apare faptul că structura sterolică — comună estrogenilor naturali şi a celor semisintetici — nu este obligatorie pentru activitatea estrogenică, derivaţii sintetici avînd structură mult diferită şi mai simplă decît cea sterolică, fiind derivaţi ai difeniletilenei. În măsura în care preţul de cost este mai redus, derivaţii sintetici cu acţiune estrogenică sînt din ce în ce mai mult utilizaţi în terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Lărgirea sferei indicațiilor substanțelor estrogenice de la cele substitutive (insuficiența ovariană și tulburările de climax, în special faza hipoestrogenă — hipergonadotropă) la cele farmacoterapeutice (amenoree, dismenoree, menometroragii, osteoporoza climacterică) a făcut ca în mod necesar să se folosească doze mai mari decît cele fiziologice, fapt care a avut ca urmare apariția unor efecte secundare de ordin general a căror cunoaștere contribuie la corecta individualizare și conducere a tratamentului estrogenic.

Incidența și importanța accidentelor terapeutice ale acestui tip de medicație este diferită în funcție de preparat, în general la derivații semisintetici predominînd efectele endocrino-metabolice generale. Dintre cele mai frecvent întîlnite și cele mai importante efecte secundare nedorite sînt: tulburările digestive, tulburările funcționale ale diferitelor glande exo- sau endocrine (gonade, hipofiză, glanda mamară) și tulburările metabolice (hidroelectrolitice, hepatice etc.).

În interpretarea efectelor substanțelor cu acțiune estrogenică trebuie să se țină totdeauna seamă de acțiunea care se urmărește cînd se administrează acest tip de medicație. Astfel unul și același efect, ca, de exemplu, suprimarea lactației sau a ovulației poate constitui un efect dorit (în cazurile în care din diferite motive femeile nu-și pot alăpta copiii sau în scop contraceptiv) sau, din contra, poate constitui un efect nedorit (în cazul în care *post partum* femeia dorește să-și alăpteze copilul sau dorește o sarcină).

În acest sens, toate acțiunile endocrine ale hormonilor estrogeni ca și a derivaților lor sintetici sau semisintetici, pot fi dorite sau nedorite, în funcție de condiția fiziologică sau patologică respectivă.

Manifestările digestive sînt legate de acțiunea iritantă pe care o produc substanțele estrogenice administrate pe cale orală. Ele sînt întîlnite, atît în cazul folosirii estrogenilor naturali (dintre care la administrare orală se pretează numai estriolul), cît și a celor semisintetici (etinilestradiolul) și sintetici. Dacă pentru derivații semisintetici calea orală reprezintă singura modalitate de administrare, în schimb, pentru celelalte două categorii aceasta constituie calea cea mai puțin recomandabilă, din cauza stabilității lor reduse în tubul digestiv.

Absorbția diferită de la un preparat la altul, ca și inactivarea unei părți (la fel, variabilă) din cantitatea de substanță administrată pe cale digestivă limitează, în parte, posibilitatea folosirii acestei căi (foarte comodă, mai ales în tratamentele de lungă durată) și deseori reclamă creșterea dozelor terapeutice.

Iritația pe care substanțele estrogenice o produc asupra tubului digestiv se traduce prin: *grețuri, vărsături,* care poate evolua pînă la *anorexie, accelerarea tranzitului intestinal.*

Cele mai frecvente manifestări digestive le produc derivații semisintetici, pe de o parte datorită duratei mari a tratamentului, iar pe de altă parte datorită faptului că 10 pînă la 30% din cantitatea administrată poate parcurge tubul digestiv fără să fie absorbită, exercitînd, astfel, acțiunea iritantă, atît asupra segmentului gastro-duodenal, cît și asupra celui intestinal al tubului digestiv. Ca urmare, persoanele care urmează tratament pe cale orală cu derivați estrogenici pot avea, grețuri și vărsături, cînd iritația gastroduodenală

Scanned with OKEN Scanner

este cea predominantă, sau diaree, cînd predomină iritaţia mucoasei intestinului subţire (şi chiar a colonului).

Administrarea după masă a preparatului permite, în multe cazuri, scăderea evidentă a iritaţiei digestive pe care o produc substanţele estrogenice administrate pe cale orală. De altfel, acesta constituie motivul pentru care 25—30% din totalul femeilor care urmează tratament estrogenic oral suportă cu greu sau nu tolerează această medicaţie ; acest fapt se constată şi în cazul substanţelor progestative orale care, atunci cînd sînt administrate singure, sînt mai bine tolerate digestiv decît atunci cînd sînt asociate cu estrogeni semisintetici (majoritatea acestor preparate complexe conţin etinilestradiol).

În general, incidenţa tulburărilor iritative digestive este, în funcţie de doză (exprimată în termeni de activitate estrogenică) şi de durata tratamentului. Schimbarea, pentru un timp, a preparatului şi înlocuirea lui printr-unul administrabil parenteral sau chiar oral, deseori are ca rezultat scăderea importantă a manifestărilor digestive.

Uneori, însă, iritaţia digestivă scade în intensitate chiar în condiţiile continuării tratamentului, fără a fi nevoie de reducerea posologiei. La persoanele cu diferite tulburări gastrointestinale preexistente (gastrită, gastro-duodenită, gastroenterocolită, boală ulceroasă), manifestările iritative digestive sînt mult mai marcate decît la persoanele indemne.

Tulburările funcţionale utero-ovariene, relativ frecvent întîlnite, se datoresc schimbărilor frecvente ale ritmului secretor al estrogenilor naturali sub influenţa hormonilor hipofizari gonadotropi, efectele exercitate de estrogeni asupra endometrului fiind modificate ulterior sub influenţa progesteronului. De aici şi greutatea de a se putea reproduce, prin administrare exogenă de substanţe cu acţiune estrogenică, un ciclu menstrual. În contrast cu această situaţie, producerea hemoragiilor uterine este mult mai uşor de realizat, prin suprimarea administrării estrogenilor în perioada care urmează proliferării caracteristice a endometrului proliferativ, proces asemănător hemoragiei anovulatorii din cursul tratamentului progestativ, denumit hemoragie de suprimare a estrogenilor sau hemoragie de privaţie.

Posibilitatea apariţiei hemoragiei uterine în condiţiile tratamentului continuu cu derivaţi cu acţiune estrogenică este explicată prin discordanţa care se produce la un moment dat între proliferarea intensă endometrială şi dozele de estrogeni (care se menţin în general constante pe toată durata tratamentului) devenite insuficiente pentru asigurarea vitalităţii mucoasei, ceea ce are ca urmare dezintegrarea acesteia şi apariţia hemoragiei.

Administrarea fără discernămînt a derivaţilor estrogenici în tulburările de climax, atît sub raportul indicaţiilor şi posologiei, cît şi al duratei tratamentului estrogenic, poate în cele mai fericite cazuri, să fie lipsită de eficacitate sau, din contră, să fie cauză a unor accidente terapeutice. Dintre acestea, hemoragiile uterine constituie eventualitatea cea mai frecvent întîlnită, dar nu cea mai gravă. S-au constatat erori diagnostice regretabile, cu consecinţe grave, generate de interpretarea hemoragiilor uterine din cursul tratamentului cu estrogeni drept urmare a medicaţiei respective, cînd, în realitate ele reprezentau o manifestare clinică a unui neoplasm genital sau genito-pelvian.

Interpretarea sîngerării uterine ca hemoragie postclimatcteriană secundară administrării de estrogeni a dus, în multe cazuri, la întîrzierea stabilirii

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticului de neoplasm și la temporizarea intervenției chirurgicale, cu consecințe nefaste asupra evoluției bolii.

În ultimul timp, avîndu-se în vedere perturbările fiziologice pe care le poate induce în sfera aparatului genital, a fost reconsiderată valoarea tratamentului estrogenic în dismenoree. Suprimarea ovulației, pe care o poate produce, în aceste cazuri, administrarea derivaților estrogeni, necesită, în medie, 10—14 zile de tratament (din a 3-a pînă în a 15-a zi a ciclului menstrual), timp în care se folosesc doze medii de substanțe semisintetice sau sintetice (etinilestradiol 0,075 mg/zi, dietilstilbestrol 1 mg/zi). În plus, constatarea eficacității tratamentului abia în cursul următorului ciclu menstrual face ca această modalitate terapeutică să nu mai fie considerată ca necesitate strîngentă. Ea poate fi înlocuită în tratamentul dismenoreei cu alt tip de medicamente, de tip simptomatic (analgetice : aminofenazona, codeina, derivați ai acidului salicilic etc.), care au avantajul eficacității imediate (în cursul aceluiași ciclu menstrual) și al lipsei efectelor secundare nedorite, de tipul celor induse de estrogeni.

Administrarea de estrogeni în doze moderate sau mari, în timp îndelungat, așa cum se recomandă în unele cazuri de endometrioză, pe lîngă acțiunea (discutabilă) asupra țesutului endometrial aberant, are dezavantajul producerii unor importante modificări de tip hipoplazie endometrială, cu consecințe dăunătoare asupra activității funcționale a aparatului genital.

Tulburările funcționale hipofizare pot fi întîlnite relativ frecvent în cursul tratamentelor cu derivați estrogenici, însă neavînd expresie clinică proprie și fiind uneori de intensitate redusă, pot trece neobservate sau necorelate cu medicația respectivă. Cercetările experimentale efectuate pe diferite specii de animale, ca și dozările gonodotrofinelor eliminate prin urină de către persoanele care urmează tratament estrogenic timp îndelungat, au evidențiat importante modificări morfofuncționale hipofizare, în special pe linie gonadotrofinică. Rezultatele contradictorii ale diferitelor cercetări în privința modului în care tratamentul estrogenic influențează funcțiile hipofizei atestă complexitatea modificărilor hormonale induse de această medicație.

Întîrzierea ovulației și prelungirea ciclului menstrual prin administrarea estrogenilor la începutul ciclului menstrual interpretată de unii autori ca expresie a inhibării secreției antehipofizare de gonadotrofine, este considerată de alții ca rezultat al stimulării secreției gonadotrofinice a hipofizei. După acești autori, eliberarea precoce a două dintre cele trei gonadotrofine hipofizare (cele răspunzătoare de ovulație și de funcția luteală) rămîne fără răspuns, deoarece, găsesc foliculul ovarian într-un stadiu în care este insuficient dezvoltat.

Administrarea continuă de estrogeni inhibă de o manieră durabilă secreția gonadotrofinică hipofizară, producînd spoliere hormonală persistentă a adenohipofizei, ceea ce are ca urmare suprimarea ovulației.

Indiferent de interpretarea dată perturbării ovulației și ciclului menstrual, în cursul tratamentelor cu derivați estrogeni, este foarte probabil și aici, ca și în cazul celorlalte tratamente hormonale, de altfel, de o tulburare a mecanismului de *feed-back*, care coordonează activitatea funcțională a glandelor cu secreție internă. Existența unei concentrații sanguine crescute a hormonilor estrogeni reduce activitatea funcțională hipofizară pe linie gonadotrofinică (fie sub raport cantitativ — prima teorie —, fie sub raport cronologic — cea de

Scanned with OKEN Scanner

a doua ipoteză), funcţia aparatului utero-ovarian fiind scoasă, pentru un timp mai lung sau mai scurt, de sub controlul hipofizei. În măsura în care cantitatea de estrogeni (endogeni sau exogeni) se reduce şi revine spre normal, în aceeaşi măsură se produce şi restabilirea conţinutului hipofizei în gonadotropi ; ca urmare, are loc normalizarea procesului de ovulaţie (de cele mai multe ori ceva mai tîrziu decît în condiţii normale).

Dacă administrarea de estrogeni se face în a doua jumătate a ciclului menstrual, spolierea de hormoni gonadotropi hipofizari de către ovulaţia normală are ca urmare lipsa oricărui efect terapeutic. Suprimarea tratamentului estrogenic la sfîrşitul ciclului permite hipofizei reluarea activităţii secretorii gonadotrofinice, fapt care are drept consecinţă producerea normală a ovulaţiei în ciclul menstrual imediat următor.

Cunoaşterea şi înţelegerea sensului modificărilor hormonale complexe care au loc în cursul ciclului menstrual este absolut necesară în vederea stabilirii tipului de medicaţie, posologiei şi momentului administrării diferitelor tratamente hormonale, încît interferarea mecanismelor fiziologice să nu producă perturbări mai mari decît cele prin lipsa instituirii tratamentului respectiv.

Tulburări funcţionale ale glandei mamare se constată la majoritatea femeilor care alăptează. Modificările activităţii funcţionale mamare apar ca efecte nedorite, deci ca accidente terapeutice, în cazurile în care suprimarea lactaţiei, de exemplu, constituie un impediment în conducerea alimentaţiei artificiale a nou-născutului. În alte situaţii, ca, de exemplu, în reducerea congestiei *post partum* a sînilor la femeile care nu pot alăpta, din cauza eventualelor infecţii mamare sau cînd se urmăreşte grăbirea suprimării lactaţiei la înţărcare, această acţiune a estrogenilor este dorită, fapt pentru care se face, deseori, apel la medicaţia estrogenică în aceste situaţii.

Mecanismul prin care derivaţii cu acţiune estrogenică diminuează sau suprimă secreţia lactată, este, foarte posibil, legat de capacitatea acestor substanţe de a inhiba secreţia hipofizară de hormon lactogen. Există, în acest sens, o relaţie strînsă între cantitatea de estrogeni administrată, momentul instituirii tratamentului, pe o parte şi acţiunea descongestivă a glandei mamare şi inhibarea lactaţiei, pe de alta. Cu cît administrarea estrogenilor se face mai aproape de data naşterii, cu atît riscul suprimării lactaţiei este mai mare. Pe măsură ce începerea tratamentului se face mai tardiv, în raport cu data naşterii şi mai ales după declanşarea lactaţiei fiziologice, acest risc este tot mai redus.

Eficacitatea estrogenilor în cazurile de congestii *post partum* ale sînilor, indiferent de momentul începerii tratamentului, spre deosebire de lactaţie, în care caz precocitatea instituirii tratamentului are importanţă deosebită ridică problema existenţei unor mecanisme diferite de intervenţie a acestei medicaţii în modificările morfofuncţionale ale glandei mamare : pe de o parte cele de tip congestiv, iar pe de alta cele de tip secretor.

În cazurile în care este necesară administrarea substanţelor cu acţiune estrogenă la femeile care alăptează, se impune necesitatea de a se avea totdeauna în vedere posibilitatea întreruperii lactaţiei.

Tulburări ale procesului de creştere au fost constatate în cazurile în care administrarea de estrogeni (naturali, semisintetici sau sintetici) a fost făcută în perioada de creştere a organismului. Dintre situaţiile patologice care necesită tratament estrogenic în perioada de creştere, cînd cartilajele de conjugare

Scanned with OKEN Scanner

nu s-au osificat încă, merită reținute : dismenoreea, care apare precoce, în raport cu menarha, amenoreea și agenezia ovariană (sindromul Turner). În aceste cazuri, se poate întîmpla să fie nevoie să se recurgă la medicația estrogenică în administrarea cronică, în scop substitutiv (insuficiența ovariană), cînd se folosesc doze moderate, de exemplu dietilstilbestrol 1—5 mg/zi, timp de 10—20 de zile pe lună, sau avîndu-se în vedere acțiunea farmacodinamică a dozelor mari de estrogeni, superioare celor secretate în mod fiziologic. Dacă situațiile din prima categorie de tulburări care pot, beneficia de administrarea de estrogeni în perioada de creștere (dismenoreea, amenoreea primară sau secundară) pretează la discuții în privința valorii acestui tip de medicație (unii autori sînt sceptici, iar alții chiar îl contraindică), în schimb în atrezia vaginală tratamentul esterogenic este absolut necesar. Această medicație este utilă, atît pentru modificările somatice pe care le induce asupra caracterelor sexuale primare și a celor secundare, cît și asupra stării psihologice. La aceste bolnave administrarea estrogenilor este urmată de dezvoltarea tractului genital, caracterizată prin creșterea uterului, proliferarea miometrului și a endometrului, care suferă modificări caracteristice, mărirea vaginului, cu proliferarea mucoasei vaginale. Pe de altă parte, sînt influențate caracterele sexuale secundare, care se dezvoltă într-un ritm rapid : se dezvoltă glandele mamare cu proliferarea corespunzătoare a ducturilor, crește mult părul axilar și pubian, se produce maturarea pielii și modificări ale siluetei. Deosebit de importantă, din punct de vedere psihologic pentru bolnavele respective, apare întreruperea periodică lunară a tratamentului pentru cîteva zile, pentru a permite, astfel, apariția menstruației. Acest mod de administrare are mare importanță și din punctul de vedere al efectelor secundare nedorite, care sînt, în aceste condiții, de mai mică intensitate, ținînd seamă mai ales de faptul că dozele folosite în aceste cazuri sînt, în general, mari (de exemplu 0,1—0,2 mg etinilestradiol pe zi). Dacă dozele mici de substanțe cu acțiune estrogenică au acțiune de stimulare a creșterii, aspect important la aceste bolnave, în schimb, dozele mari și mai ales administrate mai mult timp opresc procesul de creștere prin grăbirea osificării cartilajelor de creștere.

Mecanismul intim al acțiunii hormonilor estrogeni asupra creșterii oaselor este legat de capacitatea acestor componente fiziologice ale organismului de a controla transformarea cartilajului seriat în cartilaj hipertrofic. Dozele mari, însă, stimulează formarea lamelei osoase, situată la marginea epifizară a cartilajului de conjugare ; ulterior este oprită și creșterea înspre extremitatea diafizară a cartilajului de conjugare, ceea ce echivalează cu oprirea procesului de creștere în lungime a oaselor, respectiv la dispariția rezervei de cartilaj de conjugare prin osificarea sa completă.

Tulburări hidroelectrolitice se constată mai ales la persoanele în vîrstă, atît la bărbați, cît și la femei, la care s-au administrat, timp îndelungat, preparate cu acțiune estrogenică ; este cazul derivaților sintetici și semisintetici (etinilestradiolul și dietilstilbestrolul) folosiți în tratamentul osteoporozei climacterice și al neoplasmului de prostată. Fiind vorba de vîrste înaintate și de afecțiuni grave, este posibil ca retenția hidrosalină pe care o produc estrogenii să fie rezultanta unor factori complecși, dintre care hipoproteinemia și insuficiența cardiacă par să fie dintre cei mai importanți. În ceea ce privește participarea estrogenilor la producerea edemelor, ea este atestată de

Scanned with OKEN Scanner

tendința de reținere a apei și a acumulării sale în spațiile interstițiale în faza estrogenică a ciclului menstrual, mai ales la persoanele hiperfoliculinice.

Unul dintre principalele mecanisme prin care estrogenii cresc retroresorbția tubulară renală a sodiului și a apei, respectiv retenția hidrosalină, este legat de acțiunea pe care acești hormoni o exercită asupra funcției secretorii hipofizare. În acest sens, merită reținută concluzia cercetărilor care atestă capacitatea estrogenilor (atît a derivaților naturali, cît și a celor sintetici) de a stimula secreția și eliberarea și a altor hormoni hipofizari în afara celor gonadotropi. Astfel, s-a constatat că administrarea de estrogeni în doze mari produce perturbări importante ale corelației hipofiză-tiroidă și hipofiză-corticosuprarenale. În acest din urmă caz, se produc creșteri importante ale secreției de hormon adrenocorticotrop, evidențiate prin creșterea excreției urinare de corticosteroizi, scăderea conținutului în acid ascorbic al glandelor suprarenale și a colesterolului, creșterea gliconeogenezei, ca și creșterea dimensiunilor suprarenalelor. Întrucît acțiunea hormonului corticotrop hipofizar se exercită asupra tuturor formațiunilor structurale ale corticosuprarenalei (respectiv asupra zonelor fasciculată, reticulară și glomerulară), este posibil ca excesul de ACTH să ducă, atît la creșterea secreției de glucocorticoizi cît și a mineralcorticoizilor. Această ipoteză pare aproape de adevăr, deoarece cercetarea electroliților urinari și a celor sanguini, în aceste cazuri, a arătat modificări asemănătoare cu cele constatate în cursul stărilor însoțite de hiperaldosteronism (de intensitate mult mai mică, însă).

În producerea tulburărilor hidroelectrolitice, pare să mai intervină și alți factori hormonali, ca, de exemplu : acțiunea diuretică a progesteronului, secretat sub influența ACTH și antagonismul dintre steroizi, respectiv între estrogeni și ceilalți steroizi corticosuprarenali (glucocorticoizii, mineralcorticoizii și ceilalți hormoni sexuali), antagonism care are loc la nivelul organului efector, al receptorilor respectivi.

Privite sub acest aspect, tulburările metabolismului hidroelectrolitic induse de estrogeni apar ca rezultanta acțiunii a două grupe de factori :

— diuretici, reprezentați de progesteron (prin mecanism antialdosteronic) și antagonismul dintre steroizi, pe de o parte și

— antidiuretici, reprezentați de hormonii glucocorticoizi și mineralcorticoizi secretați în concentrații superioare celor fiziologice, ca urmare a stimulării produse de hormonul adrenocorticotrop, pe de altă parte.

De cele mai multe ori, rezultanta este în favoarea factorilor antidiuretici, fapt care are ca urmare o moderată retenție de apă, în majoritatea cazurilor nedecelabilă clinic, ci numai prin cîntărirea bolnavilor (reținerea de apă pînă la 4-5 l poate să nu fie sesizată la examenul obiectiv al bolnavului). De puține ori, însă, această retenție hidroelectrolitică este durabilă sau îngrijorătoare, deoarece după depășirea fazei foliculinice a ciclului menstrual se produce eliminarea apei reținută interstițial, iar la persoanele care urmează tratament estrogenic regimul hiposodat și administrarea diureticelor cu acțiune blîndă duc la normalizarea echilibrului hidroelectrolitic. În acest scop se folosesc, cu rezultate foarte bune diureticele tiazidice (tiabutazida = Ufrix sau hidroclorotiazida = Nefrix) în doze moderate de 10 mg și respectiv 50 mg pe zi, timp de cîteva zile. În cazul în care se asociază semne de decompensare cardiacă,

Scanned with OKEN Scanner

administrarea tonicardiacelor favorizează eliminarea apei reținută în interstiții și neutralizează astfel retenția hidrosalină produsă de hormonii estrogeni.

Numai în cazuri foarte rare este necesară întreruperea tratamentului hormonal, dar și atunci pentru scurt timp, deoarece se poate relua administrarea preparatului respectiv fără nici un inconvenient.

Tulburări funcționale hepatice se pot constata în timpul tratamentelor cu derivați cu acțiune estrogenică, mai ales în administrările de lungă durată. De cele mai multe ori aceste tulburări pot trece nesesizate, deoarece nu au corespondent clinic, bolnavii neavînd nici o suferință de ordin subiectiv sau vreo modificare obiectivă decelabilă la examenul clinic ; acestea se constată numai prin cercetarea de laborator a capacității funcționale hepatice.

Astfel, a fost semnalată încă de la introducerea sa ca test funcțional hepatic, *creșterea activității fosfatazice alcaline a serului* la bolnavii cărora li s-au administrat estrogeni pe o perioadă mai mare de timp. Aceasta a fost pusă în legătură cu particularitățile metabolice ale tuturor derivaților cu acțiune estrogenică, indiferent de proveniența lor — naturală sau sintetică —, și anume :

— ficatul constituie sediul principal al inactivării estrogenilor, astfel încît numai circa 10% din cantitatea de estrogeni naturali administrată terapeutic (în doze superioare celor fiziologice) este eliminată ca atare în urină, iar dintre derivații sintetici și semisintetici circa 25%. Restul se găsește sub formă conjugată cu acidul glicuronic și cu acidul sulfuric, reacție chimică ce conferă caracterul hidrosolubil al derivatului respectiv ;

— existența unui circuit enterohepatic al estrogenilor face ca degradarea metabolică să se facă treptat, pe măsura trecerii lor repetate prin ficat.

Este posibil ca activitatea fosfatazică alcalină a serului să fie crescută prin interferarea mai multor factori, dintre care, alături de factorul hepatic (circuitul enterohepatic și colostaza moderată), participă și creșterea activității osteoblastice indusă de estrogeni.

Posibilitatea diferențierii fosfatazei alcaline după țesutul de origine (enzima, chiar atunci cînd este bine purificată, reține reacțiile imunologice ale organului de origine) a permis stabilirea componentei hepatice a creșterii activității enzimatice la persoanele care urmează tratament estrogenic. Astfel, s-a constatat că numai circa 25% din activitatea fosfatazică alcalină a plasmei acestor persoane este de origine hepatică, restul de 75% fiind reprezentat de enzima de proveniență uterină (fibra musculară uterină), din epiteliu. Sub influența tratamentului hormonal, este stimulată activitatea osteoblastică, care are ca urmare creșterea fosfatazei alcaline de la acest nivel și eliberarea în circulația generală a unor cantități mari de enzimă ; de aici este eliminată prin ficat în bilă (enzima este prezentă în canaliculele biliare, însă lipsește în hepatocite).

S-a constatat o strînsă legătură între creșterea activității fosfatazice alcaline serice și afecțiunile osoase cu hiperfuncția osteoblaștilor. Astfel, s-a constatat că fosfataza alcalină serică a bărbaților cu metastaze osoase, care au ca punct de plecare carcinomul de prostată este mult mai crescută decît la cei cu metastaze osoase de la oricare altă localizare primară. Acest fapt a fost pus în legătură cu procesul reparator care are loc în osul adiacent tumorii metastatice. Cînd acești bolnavi primesc un tratament estrogenic (de regulă se folosesc

Scanned with OKEN Scanner

pentru aceasta doze mari), activitatea fosfatazică alcalină a serului creşte şi mai mult, atingînd nivelul maxim după 3 luni, perioadă după care începe să descrească. La bolnavii care prezintă remisiuni de durată, scăderea ei continuă pînă ajunge la valori apropiate de cele normale ; dacă au loc recidive, activitatea enzimatică serică tinde să crească din nou.

Tulburări hematologice se întîlnesc foarte rar în timpul tratamentului cu estrogeni, şi, chiar atunci cînd se produc, acestea sînt de mică importanţă, fiind reversibile la scurt timp după suprimarea tratamentului. Cazurile descrise pînă acum în literatură semnalează apariţia manifestărilor hemoragice de tip purpuric, al căror substrat hematologic era constituit de scăderea trombocitelor circulante şi care au avut evoluţie benignă. Fiind rare, aceste cazuri nu au constituit obiectul unor cercetări care să aprofundeze mecanismul de producere a acestui accident terapeutic. Rapida reversibilitate a manifestărilor clinice ca şi a tabloului hematologic sugerează un mecanism periferic în producerea trombocitopeniei şi nu o componentă inhibitoare medulară asupra seriei megacariocitare.

Cercetările experimentale efectuate pe animal au evidenţiat o puternică acţiune inhibitorie a estrogenilor asupra hematopoiezei la mamifere, care merge pînă la aplazie medulară ireversibilă, la cîine.

Cu toate că la om administrarea dozelor mari de estrogen nu exercită modificări semnificative asupra hematopoiezei, este recomandabil a se urmări, periodic, evoluţia elementelor figurate din sîngele periferic, în special a trombocitelor.

Manifestări alergice au fost semnalate foarte rar în literatură şi numai după utilizarea preparatelor uleioase, atît a estrogenilor naturali, cît şi a celor sintetici. Astfel s-a constatat apariţia, la scurtă vreme de la administrarea preparatului, a unei erupţii cutanate eritematoase, pruriginoase, urticariene, localizate în special în regiunea în care s-a injectat substanţa. După o evoluţie de cîteva ore pînă la 1-2 zile, erupţia începe să diminueze şi apoi dispare la scurt timp.

Mecanismul producerii accidentelor de tip alergic după folosirea preparatelor estrogenice nu este pe deplin lămurit. Deoarece structura sterolică (a derivaţilor naturali şi semisintetici) şi cea difeniletilenică (a derivaţilor sintetici) nu sînt recunoscute a avea capacitate sensibilizată, pe de o parte, şi faptul că acest tip de accidente a fost semnalat numai după utilizarea soluţiilor uleioase, este puţin probabil ca acestea să se datoreze substanţei respective. Este posibil ca solventul, care de regulă este constituit de uleiuri vegetale, să fie factorul responsabil de producerea manifestărilor de sensibilizare, aceeaşi substanţă în soluţie apoasă sau sub o formă medicamentoasă solubilă fiind lipsită de acţiune alergogenă.

Acţiunea cangerigenă a hormonilor estrogeni, ca şi a derivaţilor acestora, a suscitat numeroase discuţii, pornite de la constatarea, în condiţii experimentale la diferite specii de animale, a apariţiei de tumori maligne cu diferite localizări (mamare, uterine, hipofizare, testiculare, ganglionare, ovariene), consecutive administrării prelungite de estrogeni. Continuarea cercetărilor în vederea stabilirii potenţialului carcinogenetic al estrogenilor, atît a celor naturali, cît şi a celor sintetici, au scos în evidenţă variabilitatea mare a reactivităţii de la o specie de animal la alta. Astfel, la şoareci incidenţa neoplasmelor

Scanned with OKEN Scanner

este foarte mare după administrarea, timp îndelungat, a estrogenilor, spre deosebire de primate, la care nu s-a constatat nici o modificare de acest fel.

La om, problema mult controversată la început, care mergea de la susținerea capacității carcinogenetice a foliculinei pînă la negarea completă a acestei posibilități, a început să se contureze și să impună o anumită atitudine terapeutică. Utilizarea pe scară largă, în unele țări, a substanțelor anticoncepționale orale, care conțin, pe lîngă progestative și un derivat estrogenic (în majoritatea cazurilor etinilestradiol), a permis concluzii care, verificate pe o perioadă de circa 10 ani, infirmă potențialul cancerigen al dozelor curente de substanțe estrogenice, chiar în utilizarea cronică.

Ca măsură de precauție, majoritatea specialiștilor endocrinologi și obstetricieni-ginecologi recomandă evitarea folosirii dozelor mari și timp îndelungat a derivaților estrogeni, indiferent de originea lor, mai ales la persoanele în ale căror antecedente familiale se recunoaște neoplasmul mamar sau uterin.

Tulburări ale embriogenezei, posibile din punct de vedere teoretic, în practică nu au fost însă semnalate. Cercetările aprofundate efectuate în vederea stabilirii măsurii în care tratamentele cu substanțe estrogenice induc modificări ale procesului de creștere și dezvoltare a organelor de reproducere ale fătului au confirmat lipsa de nocivitate a acestui tip de medicație asupra produsului de concepție.

Experimental, la diferite specii de animale de experiență, au putut fi produse la făt perturbări importante ale gonadelor și ale organelor de reproducere accesorii, prin administrarea de estrogeni la începutul sarcinii.

În patologia umană, însă, administrarea de substanțe cu acțiune estrogenică, la începutul sarcinii, nu a produs nici o tulburare în dezvoltarea aparatului de reproducere al fătului.

Este interesant, totuși, de semnalat faptul că în cursul sarcinii, estrogenii au acțiune de creștere a secreției de progesteron de către placentă, fapt care duce la acumularea, la un moment dat, a unor cantități mari din acest ultim hormon. Echilibrul dintre acești doi hormoni contribuie la dezvoltarea normală a sarcinii ; administrarea din afară, însă, de progesteron sau de substanțe progestative în timpul sarcinii, poate produce virilizarea fătului de sex feminin, care poate merge pînă la hermafroditism.

Analizînd datele obținute pînă acum, se poate conchide asupra lipsei de nocivitate a substanțelor estrogenice asupra produsului de concepție, chiar dacă în timpul sarcinii mama a urmat tratament cu acest tip de medicație.

La bărbat, administrarea de substanțe cu acțiune estrogenică (dintre acestea cel mai utilizat fiind dietilstilbestrolul) poate produce o serie de tulburări în sfera sexuală, atît de ordin exocrin, cît și endocrin, care pot limita, în anumite situații, folosirea acestei medicații la bărbați.

Capacitatea de inhibare a gonadotrofinelor hipofizare de către estrogeni este evidentă nu numai la femeie, ci și la bărbat; acest fapt se explică prin acțiunea hormonilor hipofizei anterioare de a stimula și menține secreția de androgeni la nivelul testiculului — hormonul luteinizant — și de stimulare a spermatogenezei — hormonul foliculostimulant. [De altfel una dintre posibilitățile interferării fertilității masculine o constituie inactivarea secreției gonadotrofinice hipofizare prin produși cu acțiune antigonadotrofinică, obținuți prin

Scanned with OKEN Scanner

injectarea repetată de extracte gonadotrofinice preparate de la animal sau prin extracte vegetale (de tipul *Lythospermium ruderale.)]*

Administrarea îndelungată a estrogenilor produce scăderea pînă la dispariţie a apetitului sexual şi a potenţei, ginecomastie, modificări ale tonalităţii şi timbrul vocii, reducerea pilozităţii, catifelarea pielii. În ceea ce priveşte spermatogeneza, ea este evident deprimată de către toţi derivaţii cu acţiune estrogenică, indiferent de originea lor, însă şi aici, ca şi în cazul hormonilor androgeni, se constată fenomenul de resort.

PROGESTERONUL ŞI SUBSTANŢELE PROGESTATIVE

Progesteronul — hormonul progestativ, secretat în afara sarcinii de către ovar şi foarte puţin de către glandele corticosuprarenale (zona reticulară a acestora) şi de către placentă, în ultimele două trimestre ale sarcinii — a constituit, mult timp, singura substanţă progestativă utilizată în patologia obstetricală-ginecologică şi cea endocrină. Majoritatea indicaţiilor terapeutice ale acestui hormon vizează acţiunea substitutivă şi în mai puţine situaţii acţiunea sa farmacoterapeutică. Astfel, a fost şi este încă întrebuinţată în afecţiuni ca : iminenţa de avort şi avortul habitual, insuficienţa progesteronică, metropatia hemoragică, sindromul premenstrual, endometrioza, dismenoreea primară.

Cu toate că progesteronul este aproape lipsit de efecte secundare nedorite în utilizarea terapeutică, faptul că el nu este activ în administrarea orală (fiind rapid absorbit la nivelul intestinului şi transportat prin vena portă la ficat, unde este, în mare parte, inactivat) a determinat efectuarea unor cercetări chimice care să realizeze derivaţi cu acţiune progestativă, dar care să fie activi pe cale orală. Astfel, au fost obţinuţi diferiţi compuşi activi oral cu importantă acţiune progestativă, care pot înlocui progesteronul în utilizarea terapeutică. Plecîndu-se de la hormonii sexuali, s-au obţinut o serie de derivaţi ca, de exemplu derivaţii de estran (al căror cap de serie este estradiolul, denumiţi şi 19-norsteroizi), derivaţii de androstan (cu capul de serie testosteronul) şi derivaţii de pregnan (capul de serie fiind progesteronul), care au comun, din punct de vedere structural, un radical ceto la carbonul 3 şi o dublă legătură între carbonii 4 şi 5 ai nucleului sterolic. Toţi aceşti produşi, indiferent de structura de bază de la care provin, au acţiune progestativă importantă, aproximativ asemănătoare cu a progesteronului, sînt activi pe cale orală, dar în schimb nu au acţiune diuretică.

Dintre acestea, cele mai frecvent utilizate sînt :

— Etisteronul (Prolutin, Gestoral, Lutociclină, Lutogil), activ *per os* sau sublingual, dar foarte puţin eficace pe cale parenterală.

— Dimetisteronul (Secrosteronul), cu acţiune progestativă asemănătoare progesteronului.

— Noretisteronul (Norlutin ; Primolut N, Noretinodron), cu activitate progestativă superioară, care se poate administra, atît parenteral (intramuscular), avînd acţiune de lungă durată sub formă de noretisteron enantat, cît şi pe cale orală, sub formă de noretisteron acetat.

— Noretinodrelul, cu acţiune progestativă aproximativ egală cu a derivatului precedent, cu care este, de altfel, izomer.

Scanned with OKEN Scanner

La majoritatea derivaților progestativi de sinteză acțiunea progestativă este importantă. La unii dintre ei, de exemplu la cei care derivă de la nortestosteron (metilestrenolon, Noretandrolon), activitatea anabolizantă proteică este marcată, depășind acțiunea progestativă ; de asemenea, au și acțiune androgenică asemănătoare metiltestosteronului. Noretisteronul, ca și izomerul său noretinodrelul, au acțiune progestativă mai puternică decît cea androgenică, fiind preferați în utilizarea clinică ca agenți progestativi. Dimetisteronul, în schimb, este lipsit de acțiune androgenică, anabolizantă sau estrogenică.

Progesteronul, hormonul progestativ natural, are importantă acțiune diuretică, efect care se exercită prin mecanism competitiv cu aldosteronul, acțiune utilă mai ales în ultimile luni de sarcină, perioadă în care majoritatea gravidelor au tendința la retenție hidrosalină, ca urmare a unei secreții crescute de aldosteron. Substanțele progestative sintetice sînt lipsite de acțiune antialdosteronică, motiv pentru care nu pot înlocui progesteronul în aceste cazuri.

Existența unui număr mare de substanțe progestative nu este justificată. Rațiunea cercetărilor întreprinse în vederea obținerii pe cale de sinteză a unor numeroși derivați activi pe cale orală constă în utilizarea acestora în scop anticonceptional, în numeroase țări substanțele progestative active pe cale orală constituind baza medicației anticoncepționale.

Efectele secundare nedorite ale progesteronului și ale substanțelor sintetice cu acțiune progestativă sînt, în general, puțin importante, această medicație caracterizîndu-se prin toxicitate foarte mică. Privitor la toxicitatea acestor substanțe, două observații din literatura de specialitate sînt concludente în acest sens : un copil, în vîrstă de 1 an, a ingerat, în mod accidental, 60 mg noretisteron și un altul, în vîrstă de 3 ani, tot accidental, a primit 140 mg dintr-o dată din aceeași substanță, fără să se fi semnalat vreo manifestare toxică din partea vreunui aparat (de remarcat că aceste cantități depășesc de 6-14 ori dozele medii terapeutice folosite la persoanele adulte). De asemenea, administrarea de doze mari de substanțe progestative timp îndelungat nu produce tulburări evidente din punct de vedere clinic ; este cazul noretinodrelului, care a fost foarte bine tolerat în administrare cronică, timp de 9 luni, utilizîndu-se zilnic cîte 40 mg substanță activă.

Efectele secundare nedorite pe care le poate induce administrarea substanțelor progestative — naturale sau de sinteză — sînt diferite în raport cu substanța utilizată, cu dozele folosite și cu durata tratamentului, ca și în funcție de indicațiile acestei medicații.

În cazul folosirii progesteronului în doze mari (de ordinul a 100-150 mg/zi) în tratamentul iminenței de avort, se poate ca substanța să producă malformații congenitale la făt ; utilizarea progestativelor sintetice în scop curativ (avortul habitual, iminența de avort, metropatia hemoragică, sindromul premenstrual, dismenoreea primară, endometrioza, insuficiența progesteronică) sau în scop profilactic (contraceptiv) poate produce tulburări digestive, tulburări funcționale ovariene, ale lactației și — în funcție de structura chimică a substanței respective — tulburări caracteristice hormonilor estrogeni sau androgeni.

Efectele asupra produsului de concepție constituie accidentul terapeutic cel mai grav pe care îl produce administrarea de progesteron în timpul sarcinii. Este posibil ca tratamentul progestativ (cu progesteron sau cu derivați

Scanned with OKEN Scanner

sintetici) să se efectueze în diferite situații la femei la care încă nu se cunoaște existența unei sarcini și care să inducă tulburări endocrine sexuale la produsul de concepție. De asemenea, trebuie avută în vedere și posibilitatea producerii unor tulburări endocrine la făt, chiar după definirea sexului, în cazurile de iminență de avort, cînd se folosesc doze mari de progesteron.

Cu toate că nu există metode biochimice de dozare a cantităților de progesteron secretate zilnic sau a celor existente în sînge, o indicație utilă în acest sens o oferă dozarea pregnandiolului urinar. Pregnandiolul constituie unul dintre produșii de metabolism ai progesteronului, care se elimină pe cale urinară sub formă conjugată cu acidul glicuronic. În condiții fiziologice, în afara sarcinii, sau în cursul tratamentului cu progesteron în doze mici (10-30 mg/zi), se elimină circa 10-15 % din cantitatea de progesteron secretată fiziologic sau din cea exogenă, sub formă de pregnandiol urinar. În cursul unui ciclu menstrual, pregnandiolul se găsește în urină numai în faza luteală, el neputînd fi detectat în cursul ciclurilor anovulatorii. În timpul sarcinii, cantitățile de pregnandiol urinar cresc moderat în primele 3 luni, fiind puțin superioare celor secretate în timpul fazei luteale a ciclului menstrual (circa 10-15 mg/zi) ; începînd cu luna a IV-a de sarcină, pe măsură ce placenta începe să secrete progesteron, pregnandiolul urinar crește semnificativ, atingînd valorile maxime (aproximativ 75 mg/zi) în ultimile săptămîni ale sarcinii, pentru ca imediat în zilele următoare nașterii să dispară complet din urină.

Cercetarea excreției urinare a pregnandiolului a permis stabilirea, cu oarecare aproximație, a cantității de progesteron care este necesar să fie administrat terapeutic în cazurile în care sinteza sa endogenă este deficitară.

Considerînd că în timpul sarcinii pregnandiolul se elimină pe cale urinară în cantități, atît absolute, cît și relative, mult mai mari (75 mg, reprezentînd aproximativ 1/3 din cantitatea totală de progesteron secretat zilnic), reiese că în iminența de avort dozele terapeutice de progesteron trebuie să fie foarte mari. Chiar dacă considerăm că dozele necesare menținerii sarcinii nu sînt de ordinul a 225-250 mg progesteron pe zi, ca în cazurile de iminență de avort, totuși dozele curente de substituție sînt destul de mari (100-200 mg/zi), ceea ce poate induce o serie de tulburări endocrine, în special sexuale, la făt.

În aceste cazuri, se pot produce malformații congenitale în special la fetițe, la care se constată, în majoritatea cazurilor, semne de virilizare (dacă tratamentul s-a efectuat în primele 3 luni ale sarcinii) sau chiar aspecte de *hermafrodism* (cînd tratamentul progestativ s-a efectuat în a doua jumătate a sarcinii și cînd s-au folosit doze mari).

În ceea ce privește *sarcinile ulterioare*, există o părere unanim admisă, și anume că tratamentul progestativ, efectuat timp mai îndelungat sau chiar în cazurile în care s-au folosit doze mari, nu a interferat fertilitatea ulterioară a femeii. Din rezultatele cunoscute pînă în prezent în literatură, se constată că, atît femeile care au urmat cîteva cicluri de tratament progestativ, în scop contraceptiv, cît și cele care au urmat 50-100 de cicluri, după întreruperea tratamentului au rămas gravide. S-a observat că fertilitatea este mult mai crescută în primele două luni după încetarea tratamentului, în comparație cu lunile următoare. Sarcinile acestor femei au fost normale sub toate aspectele. Cercetări histopatologice efectuate asupra ovarelor extirpate din diferite motive de la femeile care au urmat tratament îndelungat și cu doze mari din

Scanned with OKEN Scanner

aceste substanţe (de exemplu cîte 40 mg/zi noretinodrel, timp de peste 9 luni pentru tratamentul endometriozei) nu au evidenţiat nici o modificare datorită tratamentului şi nu s-a constatat nici o diferenţă a foliculilor primordiali pentru vîrstele respective.

Din experienţa de pînă acum, părerea că substanţele progestative ar putea produce malformaţii congenitale la copiii născuţi ulterior pare a fi nemotivată, deoarece la toate femeile care au urmat acest tratament şi apoi au născut, copiii au fost normali, fără să fi prezentat vreo malformaţie congenitală sau alte modificări produse de medicaţia respectivă. În literatură au fost descrise cazuri de malformaţii congenitale (masculinizare congenitală la fetiţe) la copiii născuţi din mame tratate cu progesteroni sintetici în timpul sarcinii, acestea fiind cu atît mai accentuate, cu cît administrarea s-a făcut înainte de a 13-a săptămînă a sarcinii.

Au fost exprimate temeri în legătură cu capacitatea carcinogenetică a substanţelor progestative. Cu toate că în această problemă este nevoie de un timp îndelungat şi cazuistică extrem de bogată pentru a se putea trage concluzii cu valoare de generalizare, totuşi se poate conchide că substanţele progestative nu s-au dovedit cancerigene, iar în condiţii experimentale ar putea avea chiar acţiune anticanceroasă.

Acţiunea androgenică, deşi de intensitate mică pentru derivatul natural — progesteronul —, care nu are, practic, importanţă în cazul utilizării dozelor mici şi timp limitat, este, totuşi, de luat în consideraţie în cazul tratamentelor pe perioade mai lungi, efectuate cu substanţele progestative sintetice. În acest sens, trebuie remarcat faptul că noretisteronul şi izomerul său noretinodrelul, cu toate că din punct de vedere chimic derivă de la androstan (deci de la hormonii sexuali masculini), au acţiunea androgenică cea mai redusă. De altfel, lipsa acestui efect secundar nedorit face ca aceşti doi derivaţi progestativi de sinteză să fie dintre cei mai mult folosiţi în administrările de lungă durată.

La femeile care au urmat tratament cu acest tip de medicaţie poate produce *îngroşarea discretă a vocii,* apariţia *acneei vulgare* şi uneori chiar *hirsutism.* Totuşi trebuie semnalată sensibilitatea diferită a femeilor în privinţa apariţiei efectelor androgenice ale medicaţiei progestative, fapt constatat mai ales după administrarea medicaţiei hormonale androgenice. Indiferent de intensitatea efectelor secundare de tip androgenic şi de perioada în care acestea au apărut în raport cu instituirea tratamentului, ele retrocedează la scurt timp după întreruperea medicaţiei.

Creşterea libidoului este întîlnită la circa 1/3 din numărul femeilor care urmează tratament pe perioade mai îndelungate de timp (exprimată prin creşterea numărului de raporturi sexuale). Stimularea apetitului sexual este mai degrabă efectul componentei androgenice a medicaţiei progestative, decît al unor factori psihologici, legaţi de lipsa de grijă a unei eventuale sarcini nedorite.

Acţiunea inhibitorie asupra secreţiei hipofizare de gonadotrofine constituie cel mai important efect secundar nedorit al medicaţiei progestative sintetice ; dacă în toate situaţiile în care este indicat acest tip de medicaţie (sindromul premenstrual, metropatia hemoragică, endometrioza etc.), acţiunea antigonadotrofinică reprezintă un efect secundar nedorit, în schimb, în cazul în care se urmăreşte evitarea sarcinii în condiţiile unei activităţi sexuale normale, acest

Scanned with OKEN Scanner

efect devine principal, fapt pentru care, în unele țări, medicația progestativă sintetică constituie principalul mijloc anticonceptional.

Medicația progestativă are o puternică acțiune inhibitorie hipofizară, deprimînd secreția hormonilor foliculostimulanți și de luteinizare. Ca urmare a acestei acțiuni, maturarea foliculului ovarian și ovulația sînt împiedicate. Asupra foliculului ovarian substanțele progestative nu au nici o acțiune distructivă, producînd numai blocarea pontei ovulare, care dispare o dată cu încetarea tratamentului. La nivelul endometrului, această medicație, administrată timp de 20 de zile, începînd din ziua a 5-a a ciclului menstrual, produce o transformare secretorie rapidă, iar în faza secretorie tardivă, glandele suferă o atrofie de epuizare. Stroma suferă imediat o stimulare, iar în ziua a 19-a, a 20-a a ciclului ia aspect predecidual. Administrarea substanțelor progestative între a 5-a și a 25-a zi a ciclului provoacă o hemoragie de privație la 1—4 zile după încetarea tratamentului, realizînd astfel, un ciclu anovulator. Asupra glerei cervicale administrarea progestativelor produce modificări importante, examenul mucusului efectuat după 9-14 ore după contact arătînd un mucus clar și, în marea majoritate a cazurilor, fără spermatozoizi activi.

Consecințele cele mai importante ale inhibării secreției hipofizare a hormonilor foliculostimulanți și de luteinizare sînt cele asupra ciclului menstrual și mucusului cervical, pe de o parte, și asupra lactației, pe de alta.

Ciclul menstrual este perturbat datorită acțiunii de blocare a procesului ovulației, a pontei ovulare ; dacă s-au administrat substanțe progestative timp de 2-3 cicluri succesive, ovulația este deseori întîrziată în următorul ciclu, astfel încît prima menstruație spontană poate să se producă mai tîrziu cu 7—10 zile. În timpul tratamentului progestativ de durată lungă, este posibilă apariția unor hemoragii uterine, care pot produce, uneori, îngrijorare ; în cazul în care hemoragia este de mică importanță, nu se consideră un accident grav și se continuă tratamentul. Hemoragiile mai mari trebuie considerate drept menstruații normale, fapt care necesită întreruperea tratamentului, care se poate relua după 5 zile. Uneori se poate întîmpla ca menstruația să nu apară după încetarea tratamentului ; în acest caz, reluarea se va face după 5 zile de la sfîrșitul tratamentului anterior, după care, de regulă, la sfîrșitul celui de-al doilea ciclu de tratament, menstruația se va instala.

Dar influențarea ciclului menstrual de către medicația progestativă nu constituie totdeauna un efect secundar nedorit al acestei medicații. La marea majoritate a femeilor tratate și care prezentau neregularități ale ciclului menstrual s-a constatat, în comparație cu cele netratate, regularizarea ciclului, acesta stabilindu-se între 24 și 30 de zile la 95% dintre femei și la 26-28 de zile la 68% dintre ele. De asemenea se constată scăderea fluxului menstrual, aspect care este mai convenabil și comod pentru femeie ; numai la 2% dintre femeile tratate cu acest tip de medicație se constată creșterea cantității de sînge menstrual. Pe de altă parte, inhibarea ovulației are drept consecință scăderea importantă a dismenoreei și a tensiunii premenstruale. De altfel, progestativele sintetice au fost utilizate inițial în tratamentul acestor tulburări.

În ceea ce privește hemoragia intermenstruală, ea este de mică importanță și apare într-o proporție destul de mică, variind, după diferitele statistici, între 2,5 și 3%.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările mucusului cervical induse de medicaţia progestativă sînt asemănătoare cu cele din faza progesteronică a ciclului menstrual normal, aspect care se constată în tot timpul tratamentului.

În mod normal, mucusul cervical suferă modificări în raport cu ciclul ovarian. În faza preovulatorie, glera devine mai lichidă (conţinutul în apă ajungînd la 98%), filantă, sticloasă, transparentă, în timpul ovulaţiei constatîndu-se vîscozitatea cea mai scăzută. Această stare a mucusului permite o mobilitate şi viabilitate maximă a spermatozoizilor. În faza progesteronică, cantitatea de mucus cervical este foarte mică şi vîscozitatea lui creşte.

Examenul mucusului cervical efectuat la interval de 9—14 ore după contact a arătat existenţa, la femeile care urmau tratament progestativ, a unui mucus gros, vîscos, clar, în general fără spermatozoizi activi. În cazurile rare, în care se constată, totuşi, prezenţa spermatozoizilor în mucus, aceştia au o mobilitate foarte mult redusă.

Rezultă, astfel, că administrarea substanţelor progestative modifică caracteristicile mucusului cervical, fapt care diminuă foarte mult pătrunderea şi viabilitatea spermatozoizilor în cavitatea uterină.

Citologia vaginală este modificată, ea nemaiputînd fi utilizată ca element de diagnostic al ovulaţiei.

Curba excreţiei hormonale reflectă puterea antigonadotropă a substanţelor progestative ; se produce scăderea importantă a pregnandiolului, precum şi a gonadotrofinelor hipofizare.

Curba termică este modificată în cursul tratamentului cu progestative, naturale sau sintetice, în sensul creşterii temperaturii corpului cu cîteva diviziuni, creştere care se menţine tot timpul tratamentului.

În ceea ce priveşte *mecanismul de acţiune*, cercetări recente au demonstrat că acest proces este mult mai complex decît se credea la început.

Prin dozările de pregnandiol urinar (metabolitul principal al progesteronului), s-a constatat, la marea majoritate a femeilor, un ciclu anovulator ; totuşi, în 5—7% din cazuri se constată existenţa unui corp galben, ceea ce denotă că ovulaţia se poate produce. În aceste cazuri, explicaţia inhibării ovulaţiei este insuficientă şi ea trebuie căutată şi în factorii adjuvanţi, legaţi de modificarea echilibrului hormonal hipofizoovarian. În acest caz, un rol important revine modificărilor endometrului (care devine mai puţin receptiv), mucusul cervical fiind impropriu penetrabilităţii şi viabilităţii spermatozoizilor şi mediului tubar defavorabil pentru spermatozoizi.

Perturbarea lactaţiei se constată la circa 1/3 dintre femeile care în perioada de alăptare urmau tratamentul cu progestative sintetice, în scop terapeutic, pentru diferite afecţiuni ginecologice sau în scop anticoncepţional. Astfel, s-a constatat, la aceste persoane, pe de o parte, diminuarea importantă a cantităţii de secreţie lactată, iar pe de alta scurtarea perioadei de alăptare.

Mecanismul perturbărilor procesului de alăptare, sub raportul cantităţii şi al duratei acestuia, este foarte probabil de ordin hormonal, exercitat prin intermediul celor doi hormoni lactogen şi luteostimulant (LH şi LTH). De aceea administrarea substanţelor progestative în perioada de alăptare necesită mult discernămînt din partea medicului, mai ales în cazul în care femeia îşi exprimă dorinţa de a alăpta copilul pe cale naturală.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea în greutate a fost inconstant constatată la persoanele care urmează tratament cu substanţe progestative ; mai mult, unii autori au comunicat chiar scăderi în greutate.

În cazul creşterii în greutate, poate fi vorba de o creştere reală, legată de efectul anabolizant sau o falsă creştere, produsă prin retenţie hidrosalină.

Acţiunea anabolizantă a medicaţiei profestative sintetice mai marcată pentru derivaţii care provin de la testosteron (derivaţii de androstan), conferită de apartenenţa din punct de vedere chimic a acestora la hormonii sexuali masculini, este relativ importantă, mai ales la metilestrenolon şi noretandrolon, derivaţi la care acţiunea anabolizantă predomină asupra celei progestative. În urma folosirii îndelungate a acestor substanţe, persoanele care urmează acest tratament cresc moderat în greutate, ca urmare a stimulării metabolismului proteic, în special a fazei anabolice ; în general, creşterile ponderale sînt însă puţin importante, neridicînd niciodată probleme de restricţii alimentare, în vederea menţinerii unei anumite siluete.

Retenţia hidrosalină constituie o a doua modalitate prin care femeile care urmează tratament îndelungat cu derivaţi progestativi pot să crească în greutate. Capacitatea de reţinere a sodiului şi a apei este întîlnită la substanţele progestative care provin, din punct de vedere chimic, de la testosteron (derivaţi de androstan) şi de la estran (derivaţi de estradiol, norsteroizii).

Mecanismul prin care se produce retenţia hidrosalină în cursul tratamentului cu substanţe progestative este în funcţie de apartenenţa structurală a acestora la hormonii androgeni sau estrogeni, ambii înzestraţi cu capacitatea de a creşte retroresorbţia tubulară renală a sodiului şi clorului. Ca urmare, se reabsoarbe o cantitate de apă mai mare decît în mod normal (pe seama cantităţii de apă supusă absorbţiei facultative, la nivelul segmentului distal al tubului renal). Dimpotrivă, progesteronul şi produsul Provera, înrudit chimic cu acesta, nu numai că sînt lipsiţi de efectul de reţinere a apei şi sodiului, dar au acţiune diuretică importantă, exercitată prin mecanism aldosteronic : ele se comportă ca substanţe antialdosteronice, producînd creşteri importante ale diurezei în cazurile în care hiperaldosteronismul constituie unul dintre principalele mecanisme ale retenţiei hidrosaline.

Indiferent de modul în care se produce creşterea în greutate, ea nu are prea mare importanţă, deoarece nu produce modificări apreciabile în metabolismul general al organismului.

Tulburări funcţionale hepatice au fost constatate după utilizarea progestativelor sintetice, în special a celor care derivă de la testosteron (19-norsteroizii), cel mai frecvent constatîndu-se după noretandrolon ; frecvenţa şi intensitatea acestora sînt în funcţie de dozele folosite, durata tratamentului şi de substanţa respectivă. Astfel, după administrarea progestativelor orale, poate apărea : *colorarea în galben a tegumentelor şi mucoaselor ;* substratul sindromului icteric, evidenţiat pe baza examenelor biochimice şi histopatologice, este constituit de staza în capilarele biliare ale segmentului central al lobulului hepatic. Suferinţa celulelor hepatice situate în vecinătatea capilarelor biliare cu stază — cu toate că este de mică importanţă — poate induce modificări ale testelor funcţionale hepatice, dintre care mai importante sînt : creşterea moderată a bilirubinemiei pe seama componentei conjugate, creşterea activităţii fosfatazice alcaline a serului.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul obiectiv nu evidenţiază, în aceste cazuri, modificări hepatice decelabile clinic (volum, consistenţă, sensibilitate).

La scurt timp după întreruperea administrării substanţei progestative respective (în majoritatea cazurilor, noretandrolonul = Nilevar), manifestările clinice, modificările biochimice şi cele histologice retrocedează.

Mecanismul de producere a icterului de tip colostatic nu este elucidat. De altfel, nici cercetările în vederea stabilirii modului de producere a acestui efect nedorit al medicaţiei progestative nu au fost efectuate în mod sistematic, fiind vorba de manifestări clinice şi modificări biohistologice de mică importanţă, reversibile complet după întreruperea tratamentului respectiv.

Tulburările digestive, puţin importante ca intensitate, pot uneori, să îngreuieze conducerea tratamentului, mai ales în cazurile administrărilor de lungă durată. Astfel cele mai frecvente dintre tulburările gastrointestinale, care de altfel sînt întîlnite la aproximativ 1/3 dintre femeile care urmează tratament progestativ, sînt : *greţurile, vărsăturile* apoase şi alimentare, *scăderea importantă a apetitului.* Întrucît aceste tulburări apar numai după administrarea progestativelor orale şi niciodată după administrarea progesteronului pe cale parenterală, mecanismul iritativ digestiv pare factorul responsabil. În sprijinul acestei interpretări pledează şi reducerea incidenţei acestui tip de efecte secundare nedorite după administrarea sublinguală sau imediat după masă a preparatului respectiv, cînd iritaţia mucoasei gastroduodenale este minimă.

Totuşi, chiar cînd sînt de o anumită intensitate, tulburările iritative digestive se întîlnesc mai ales la începutul tratamentului, reducîndu-se de o manieră importantă în săptămînile şi lunile următoare.

În ceea ce priveşte mecanismul acestor tulburări digestive, este foarte probabil vorba de acţiunea iritantă pe care o produc, în general, substanţele cu structură sterolică, în administrare orală ; acest aspect este întîlnit şi la substanţele tonicardiace, corticosteroizi etc. Întrucît reducerea iritaţiei digestive nu este posibilă prin artificii chimice, în acest scop se recomandă administrarea tuturor acestor substanţe (inclusiv a progestativelor orale), după masă sau împreună cu cantităţi mici de lapte (circa 100 ml de fiecare doză).

În cazul progestativelor orale, la producerea iritaţiei digestive mai participă şi estrogenii cu care deseori sînt asociaţi, în vederea pregătirii endometrului şi a potenţării acţiunii antiovulatorii. Dintre cele mai frecvente asocieri de acest fel sînt : noretisteron + etinilestradiol, noretinodrel + etinilestradiol.

Accidente tromboflebitice au fost semnalate la femeile care au utilizat substanţe progestative sintetice în scop anticonceptional. Iniţial considerate drept coincidenţă sau atribuite intervenţiilor chirurgicale asupra micului bazin, intervenţii care, prin ele însele, pot da naştere la accidente tromboembolice, ulterior aceste accidente au fost corelate direct cu medicaţia progestativă. Cu toate că nu s-a ajuns la o concluzie unanim acceptată, este probabil că acest tip de medicaţie să inducă modificări, fie ale fluidului sanguin (în sensul creşterii coagulabilităţii), fie ale peretelui venos, a căror consecinţă să fie producerea unui proces tromboflebitic localizat în diferite teritorii ale organismului.

Deosebit de utilă în patologia obstetricală-ginecologică, medicaţia progestativă (atît progesteronul, cît şi derivaţii sintetici) nu este, totuşi, lipsită de accidente terapeutice. Dacă utilizarea acestor substanţe în serii scurte şi intermitente nu ridică probleme deosebite, administrarea, timp îndelungat, respectiv

Scanned with OKEN Scanner

intervenţia prelungită asupra unui mecanism biologic primar, cum este ovulaţia, necesită cea mai atentă supraveghere.

MEDICAŢIA ANABOLIZANTĂ

Utilizarea testosteronului — hormonul masculin natural — pentru efectele sale anabolizante, este limitată de efectele androgenice şi antiestrogenice, care se manifestă ca efecte secundare nedorite la femei şi copii în perioada prepuberală. La bărbat, testosteronul administrat în tratament cronic poate provoca, prin scăderea secreţiei de gonadostimuline, atrofie testiculară.

Căutîndu-se să se disocieze acţiunea anabolizantă de cea androgenică, s-au obţinut, pe cale de sinteză — plecîndu-se iniţial de la testosteron, ulterior şi de la alte structuri sterolice fiziologice —, o serie de steroizi a căror acţiune anabolizantă este la fel cu aceea a testosteronului, dar cu acţiune androgenică şi antiestrogenică mai slabă.

De asemenea, prin diferite modificări aduse structurii chimice a testosteronului (introducerea în poziţia α a unei grupări metil sau etil), s-au obţinut derivaţi activi pe cale orală. Dintre aceştia mai importanţi şi mai frecvent folosiţi în terapeutică sînt :

Metiltestosteron = Dianabol.
4-clortestosteron = Steranabol.
Etilestrenol = Orgabolin.
Metilandrostendiol = Metandriol, Madiol, Neosteron.
Noretandrolon = Nilevar.
Norandrostenolon = Durabolin.

În ultimii ani, au fost sintetizate substanţe cu acţiune anabolizantă, dar care au structură nesterolică.

Efectele anabolizante ale acestor derivaţi se evidenţiază la copil prin accentuarea creşterii în înălţime, maturarea scheletului, creşterea masei musculare ; la adult creşte greutatea corporală, se constată creşterea sintezelor proteice, stimularea multiplicării celulare, creşte încorporarea aminoacizilor marcaţi în proteinele renale, ceea ce justifică denumirea acestor derivaţi ca „renotropi".

Mecanismul intim al acţiunii anabolizante este dublu : el priveşte, atît faza anabolică, cît şi faza catabolică a metabolismului proteic. Aceste substanţe cresc sinteza proteinelor din aminoacizi, scad degradarea proteinelor în aminoacizi şi reduc degradarea aminoacizilor în uree. În cursul tratamentului cu derivaţi anabolizanţi se produce, pe lîngă retenţia de azot, şi o retenţie a potasiului şi fosforului (elemente care participă la sinteza proteinelor) ; este, deci, vorba de un adevărat efect anabolizant, sinteza proteinelor efectuîndu-se numai în prezenţa acestor trei elemente. Acţiunea anticatabolică este evidentă mai ales în cazurile în care substanţele anabolizante se asociază cu glucocorticoizi, cărora le contracarează aproape în întregime efectul catabolizant.

În afara efectelor metabolice, pentru care substanţele anabolizante sînt utilizate în terapeutică, acestea au o serie de acţiuni asupra activităţii funcţionale a glandelor endocrine care constituie, în cele mai multe din cazuri,

Scanned with OKEN Scanner

efecte nedorite ale acestui tip de medicație. Astfel, acțiunea antiestrogenică și cea androgenică limitează, în parte, indicațiile steroizilor anabolizanți ; de asemenea, exagerarea acțiunii metabolice poate constitui un impediment în utilizarea terapeutică în perioada de creștere la copii. În comparație cu medicația androgenică (hormonii androgeni), de la care derivă majoritatea substanțelor anabolizante și cu care se înrudesc strîns din punct de vedere chimic, derivații steroizi anabolizanți au efecte secundare nedorite mult mai puțin importante.

Acțiunea antiestrogenică constituie, ca și în cazul hormonilor androgeni, unul dintre accidentele terapeutice pe care le induce acest tip de medicație. În general nu se poate face o corelație între structura chimică și acțiunea antiestrogenică a diferiților steroizi anabolizanți ; afectarea funcțiilor ovariene este constant întîlnită la acești derivați, însă numai în rare cazuri ea este importantă. În cazul în care această acțiune are oarecare intensitate (ca în cazul folosirii noretandrolonului), perturbarea procesului de proliferare a endometrului ca și a procesului de ovulație se limitează numai la ciclul ovulator respectiv, următorul fiind normal.

Acțiunea antiestrogenică indusă de administrarea steroizilor anabolizanți constituie expresia inhibării secreției hipofizare a hormonilor gonadotropi ; ea este în funcție de configurația chimică a acestei medicații, care este foarte apropiată de a testosteronului (în poziția 3 are un atom de oxigen și la carbonul 17 o grupare oxidrilică), dar care, prin diferitele modificări chimice, în aparență minime, pierd mult din intensitatea acțiunii antiestrogenice, păstrînd, însă, pe cea anabolizantă. În acest sens, trebuie menționat faptul că etilestrenolul, lipsit de oxigenul de la carbonul 3 din ciclul sterolic, este practic lipsit de acțiune antigonadotropă.

Acțiunea androgenică a medicației anabolizante este mult mai marcată decît cea antiestrogenică și care uneori poate constitui un inconvenient în conducerea tratamentului respectiv. Întrucît acțiunea anabolizantă a tuturor derivaților din această clasă este, practic, de aceeași intensitate și egală cu a testosteronului, aprecierea acțiunii androgenice a acestora se face prin exprimarea raportului între acțiunea anabolizantă și cea androgenică. Acest raport variază de la 5 pentru norandrostenolon pînă la 19 pentru etilestrenol ; clortestosteronul, noretandrolonul, metandriolul, se situează, din acest punct de vedere, pe linie de mijloc.

Acțiunea androgenică se manifestă, în general, prin accentuarea caracterelor sexuale secundare ; dacă acestea sînt puțin sau de loc supărătoare pentru bărbat, în schimb la femeie poate constitui un impediment în conducerea corectă a tratamentului anabolizant. Astfel *se poate îngroșa vocea*, se produce *acnee vulgară* și *hirsutism*. După întreruperea tratamentului sau chiar prin reducerea dozelor, vocea revine la normal, acneea dispare în scurt timp, iar pilozitatea accentuată în anumite regiuni revine la aspectul normal în cîteva săptămîni.

Nu s-au descris cazuri de modificări ale organelor genitale externe, în sensul măririi clitorisului, după tratament cu substanțe anabolizante, așa cum se întîlnesc după administrarea de testosteron.

La bărbați, tratamentul de lungă durată cu metiltestosteron poate induce modificări importante morfofuncționale care pot evolua pînă la *atrofie tes-*

Scanned with OKEN Scanner

ticulară. Acest accident terapeutic a fost semnalat în literatură numai după acest derivat, toți ceilalți steroizi anabolizanți fiind lipsiți, practic, de acțiune asupra funcțiilor și structurii testiculului.

Tulburări funcționale hepatice au fost semnalate după administrare, timp îndelungat, a steroizilor anabolizanți; cercetările efectuate în vederea stabilirii potențialului hepatotoxic al acestui tip de medicație au demonstrat că numai cîțiva dintre derivații folosiți în terapeutică au acțiune asupra funcțiilor hepatice. Astfel, metiltestosteronul și noretandrolonul, administrați pe perioade îndelungate, pot produce un *sindrom icteric,* caracterizat clinic prin colorarea în galben a tegumentelor și mucoaselor, iar biochimic prin hiperbilirubinemie de tip predominant bilirubină directă; concomitent se constată creșterea activității fosfatazice alcaline a serului și creșterea concentrațiilor sanguine a colesterolului pe seama fracțiunii sale neesterificate. Cercetările histopatologice hepatice au evidențiat modificări de tip colostatic.

După întreruperea tratamentului anabolizant, manifestările clinice și modificările biochimice diminuează și apoi dispar în timp relativ scurt (cîteva săptămîni în general).

Spre deosebire de metiltestosteron și noretandrolon, 4-clortestosteronul are, dimpotrivă, acțiune hepatoprotectoare; aceasta a fost demonstrată experimental la animal asupra leziunilor hepatice degenerative produse prin dieta hiperlipidică-hipoproteică Handler. Cu acest model experimental s-a constatat că substanța are acțiune antisteatozică și inhibează reacția conjunctivă perivasculară. Rezultatele sînt cu atît mai bune cu cît clortestosteronul se administrează mai aproape de începerea dietei respective. Utilizarea clortestosteronului în diferite forme de insuficiență hepatică a dus la rezultate bune, mai ales în cele care evoluează cu scăderea marcată a funcției proteinoformatoare. Acțiunea trofică hepatică a acestui derivat anabolizant, face să fie indicat în cazurile de insuficiență hepatică, mai ales în hepatitele cronice și ciroze. Echilibrarea metabolismului proteic, cu toate consecințele sale favorabile, duce la corectarea deficitului funcțional și chiar a structurii hepatice.

Retenția hidrosalină a fost constatată în special după administrarea îndelungată de norandrostenolon; merită de menționat faptul că cele mai multe cazuri de retenții hidrosaline s-au semnalat după administrarea norandrostendiolului (Durabolin), asociat cu clordiazepoxid (Librium) și perfenazină (Trilafon), substanțe tranchilizante și neuroleptice, care, singure, nu au capacitatea de a induce accidente terapeutice de acest tip.

Mecanismul de producere a edemelor în cursul tratamentului cu steroizi anabolizanți este legat de capacitatea acestora de a crește reabsorbția tubulară renală de sodiu și clor; ca urmare, se va resorbi o cantitate mai mare de apă decît în mod normal. Întrucît după trecerea în circulația generală, sodiul și apa părăsesc ușor sectorul vascular, acumularea acestora în spațiul interstițial determină edeme care uneori pot fi evidente clinic. În cele mai multe cazuri, însă, acumularea de lichid în sectorul extracelular poate trece neobservată; astfel, reținerea unei cantități de 1—3 litri de lichid poate să nu se traducă pe plan clinic, aceasta evidențiindu-se numai la cercetarea greutății bolnavului. Creșterea în greutate în timp scurt este relevatoare a acumulării de lichid (deci atestă existența unui efect nedorit) și nu a acțiunii anabolizante (efectul principal al medicației anabolizante pentru care, de fapt, aceste sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţe se utilizează în terapeutică). De aceea este bine ca să se aibă în vedere posibilitatea retenţiei de apă în timpul tratamentelor anabolizante şi să se efectueze cîntărirea periodică a bolnavilor care primesc această medicaţie.

După întreruperea administrării substanţei respective, edemele dispar la scurt timp, iar greutatea bolnavului se stabilizează la valorile sale reale.

Ca şi în cazul tulburărilor funcţionale hepatice induse de steroizii anabolizanţi, clortestosteronul face excepţie şi în ceea ce priveşte acţiunea sa asupra metabolismului apei şi electroliţilor. Substanţa nu determină retenţie de apă sau de sodiu, nici chiar după administrare prelungită. În cazul unor tulburări ale echilibrului electrolitic, clortestosteronul readuce la normal acest echilibru. El diminuă retenţia de sodiu, care se constată în a 3-a — a 4-a zi după intervenţiile chirurgicale ; de asemenea, reduce eliminarea urinară a potasiului, evidentă în special în primele 24—48 de ore după intervenţie.

Oprirea creşterii poate constitui, în unele cazuri, unul dintre principalele inconveniente ale tratamentului anabolizant ; aceasta se întîmplă la copii în perioada de creştere, la care accentuarea acţiunii anabolizante poate determina calcifierea precoce a cartilajelor de conjugare. Acţiunea anabolizantă la nivelul ţesutului osos se traduce prin stimularea dezvoltării matricei proteice a oaselor ; în cazul tratamentelor îndelungate la copii şi adolescenţi — la care procesul de creştere este încă în curs de desfăşurare —, se poate produce osificarea cartilajelor epifizo-diafizare şi, respectiv, oprirea creşterii în lungime a oaselor.

Pentru valorificarea acţiunii anabolizante a derivaţilor steroizi, se impune mult discernămînt în stabilirea indicaţiilor, dozelor şi duratei tratamentului ca şi în alegerea celei mai indicate substanţe, deoarece de la acţiunea stimulantă asupra creşterii în înălţime a copiilor, se poate ajunge la oprirea creşterii, accident terapeutic cu consecinţe nefaste pentru dezvoltarea ulterioară a copilului.

Tulburări asupra dezvoltării fătului au fost semnalate la femeile care în perioada graviditătii, în special după perioada de definire a sexului, au urmat un tratament anabolizant. S-a constatat un paralelism între acţiunea virilizantă la femei şi la copii a diferiţilor derivaţi anabolizanţi şi inducerea tulburărilor de acest tip la făt. Fără a se ajunge la intensitatea modificărilor morfologice produse de către hormonii androgeni, totuşi pentru steroizii anabolizanţi cu mare capacitate virilizantă (norandrostenolon, noretandrolon) s-au descris cazuri în care s-a constatat, la făt, dezvoltarea veziculelor seminale, a canalelor ejaculatoare şi a epididimelor ; numai excepţional s-au constatat aspecte de hermafroditism.

Din acest punct de vedere, apare ca justificată contraindicarea formală a steroizilor anabolizanţi în timpul sarcinii (sau cel puţin a celor cu acţiune androgenică puternică).

Au mai fost semnalate *modificări sanguine diferite* după tratament anabolizant, dar nefiind importante şi foarte probabil în legătură cu afecţiunea de bază pentru care s-a instituit medicaţia anabolizantă şi nu cu această medicaţie, nu necesită să reţină atenţia.

Medicaţia anabolizantă constituie, astăzi, un valoros mijloc terapeutic într-o gamă largă de afecţiuni din domeniul medicinei interne, chirurgiei, pediatriei. Apariţia acestui tip de medicaţie şi îmbogăţirea sa cu noi derivaţi cu

Scanned with OKEN Scanner

efecte nedorite mai reduse este firească în perioada în care la baza interpretării unei serii întregi de tulburări funcţionale şi organice stau modificările biochimice metabolice. Mai mult, acest tip de medicaţie deschide noi posibilităţi de cercetare a mecanismelor intime biochimice care intervin în condiţii normale sau patologice.

IZONIAZIDA

HIN, Iproniazida, hidrazida acidului izonicotinic

În afară de substanţele hormonale sau derivaţii sintetici şi semisintetici ai acestora, s-au mai constatat efecte anabolizante şi după administrarea hidrazidei acidului izonicotinic. Astfel, în cursul tratamentului tuberculozei, la mulţi bolnavi se constată creştere ponderală importantă, uneori, chiar exagerată, care nu este legată de ameliorarea sau vindecarea bolii. Atît experimental, la animal, cît şi în administrarea la oameni normali (fără o afecţiune tuberculoasă), hidrazida izonicotinică produce modificări clinice şi biochimice care atestă o reală acţiune anabolizantă (scade degradarea proteinelor în aminoacizi, şi a acestora în uree, creşte sinteza proteinelor din aminoacizi, se produce retenţie de azot, potasiu şi fosfor — elemente care participă la sinteza proteinelor). Aceste efecte constituie expresia acţiunii substanţei asupra centrilor hipotalamici care coordonează procesele de reglare metabolică.

Utilizarea izoniazidei în vederea valorificării acţiunii sale anabolizante, exclusiv în scop anabolizant, nu este indicată ; aceasta deoarece, pe lîngă celelalte efecte secundare nedorite pe care le poate induce, la dozele folosite în acest scop hidrazida acidului nicotinic poate masca evoluţia unui proces tuberculos şi — lucru poate mai important — poate favoriza rezistenţa diferitelor tulpini de bacili Koch la acest valoros tuberculostatic.

De aceea trebuie avută totdeauna în vedere atitudinea terapeutică modernă după care :

a) *utilizarea în scop exclusiv anabolizant a izoniazidei este nu numai inutilă, dar şi periculoasă ;*

b) *este contraindicată utilizarea izoniazidei în afara tratamentului complex antituberculos.*

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI VASOCONSTRICTOARE

ADRENALINA

Mediator chimic al sistemului vegetativ simpatic, adrenalina are funcții fiziologice de importanță deosebită, în contrast cu valoarea sa terapeutică limitată. Pe măsura elucidării mecanismului acțiunii sale fiziologice și a efectelor secundare nedorite, indicațiile sale terapeutice s-au limitat foarte mult, fiind folosită în prezent numai în cîteva situații patologice bine definite. La scăderea importanței sale terapeutice au contribuit și progresele chimiei de sinteză care a realizat derivați plecînd de la adrenalină, a căror acțiune este superioară acesteia, fie prin durata mai mare a acțiunii, fie prin spectrul mai redus al acțiunii, însă mult mai util în terapeutică.

Efectele secundare nedorite ale adrenalinei reprezintă, în esență, exagerarea funcțiilor sale fiziologice ; de asemenea polimorfismul și multitudinea de acțiuni constituie, în majoritatea cazurilor, inconveniente în utilizarea terapeutică a acestei substanțe.

Cele mai importante efecte nedorite sînt tulburările cardiovasculare și neuropsihice.

Manifestările cardiovasculare sînt cele mai importante, ca urmare a faptului că la nivelul aparatului circulator există cea mai mare bogăție de receptori adrenergici, asupra cărora acționează adrenalina administrată din afară, în cantități superioare celor produse în mod fiziologic.

Demonstrarea existenței a două tipuri de receptori adrenergici (α, a căror stimulare produce contracția musculaturii netede vasculare, și ß, care produc relaxarea structurilor musculare netede ale vaselor, stimularea tuturor proprietăților fundamentale ale fibrei miocardice și stimularea metabolismului bazal) a făcut posibilă interpretarea corectă a multiplelor efecte nedorite ale adrenalinei, unele dintre ele chiar paradoxale : vasoconstricție-vasodilatație, stimulare-relaxare a structurilor musculare netede etc. Constatarea faptului că adrenalina acționează inițial asupra ß-receptorilor, iar după saturarea acestora ea acționează și asupra receptorilor α, explică frecvența crescută a accidentelor terapeutice produse ca urmare a stimulării β-receptorilor adrenergici de către adrenalina exogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea presiunii arteriale constituie unul dintre principalele efecte secundare nedorite ale substanţei, fapt care impune multă prudenţă în administrarea la bolnavii hipertensivi şi aterosclerotici, la care poate produce accidente vasculare hemoragice.

Administrarea de adrenalină este urmată, la foarte scurt timp, de ascensiunea tensională, care evoluează proporţional cu doza şi care interesează în special presiunea sistolică; în majoritatea cazurilor presiunea diastolică rămîne nemodificată.

Mecanismul acţiunii hipertensive a adrenalinei este complex: atît cardiac, cît şi vascular periferic, fiind rezultanta acţiunii stimulării, atît a receptorilor β-adrenergici de la nivelul cordului, cît şi a receptorilor α, situaţi în tot aparatul vascular periferic.

a) *Vasoconstricţia periferică* constituie expresia stimulării receptorilor α de la nivelul vaselor tegumentare, mucoase, splanhnice şi chiar renale. Cu toate că se produce vasodilataţie în teritoriul musculaturii striate — teritoriu destul de întins —, aceasta nu afectează presiunea generală, redistribuirea sîngelui în diferitele sectoare făcîndu-se cu creşterea presiunii sanguine, ca rezultat al predominanţei vasoconstricţiei. Aceasta se produce prin vasoconstricţie arterială şi capilară, ca urmare a stimulării structurilor musculare ale vaselor respective şi a sfincterelor precapilare.

b) *Stimularea funcţiilor fundamentale ale fibrei miocardice* are ca urmare creşterea frecvenţei şi a forţei de contracţie a cordului. Faptul că, atît ţesutul miocardic, cît şi cel de conducere sînt bogate în receptori β-adrenergici explică de ce toate funcţiile miocardului (primitiv sau sinciţial) sînt stimulate de către adrenalină.

Dacă creşterea ionotropismului nu are prea mare importanţă în producerea tahicardiei şi a creşterii forţei de contracţie ventriculară, în schimb creşterea vitezei de conducere, scurtarea perioadei refractare, creşterea excitabilităţii şi a funcţiei inotrope sînt factorii principali responsabili de stimularea activităţii cardiace de către adrenalină.

Durata acţiunii hipertensive a adrenalinei este, în general, redusă, din cauza rapidei metabolizări a substanţei (cea mai mare parte prin metilare, sub influenţa unei metiltransferaze, care o transformă în metanefrină, produs intermediar foarte puţin activ).

Efectul hipertensiv al adrenalinei trebuie avut în vedere mai ales la bolnavii în vîrstă, cu manifestări de ateroscleroză, susceptibili de accidente hemoragice cerebrale şi la hipertiroidieni, la care se realizează potenţarea acţiunii hipertensoare a adrenalinei cu a hormonilor tiroidieni în exces. De asemenea, la bolnavii cu astm bronşic, la care se utilizează adrenalina (singură sau în asociere cu extracte retrohipofizare), trebuie să se ţină seamă în plus de faptul că adrenalina creşte presiunea în circulaţia pulmonară prin contracţia arterelor pulmonare şi prin mărirea debitului ventriculului drept.

Creşterea presiunii în mica circulaţie atît cea arterială, cît şi cea venoasă, pe care o produce adrenalina, poate duce, în cazul tratamentului cu adrenalină al astmului bronşic (care deseori se însoţeşte de venulocontracţie pulmonară), la declanşarea manifestărilor de insuficienţă ventriculară stîngă. Acestea apar mai ales în cazurile în care creşterea presiunii pulmonare evoluează concomitent cu un dezechilibru contractil între cele două ventricule: creşte-

Scanned with OKEN Scanner

rea forței de contracție și a debitului ventriculului drept și incapacitatea ventriculului stîng de a face față presiunii crescute din marea circulație.

De altfel, injectarea de adrenalină (s.c., i.v.) în cantități mari sau direct în artera pulmonară se folosește în medicina experimentală pentru producerea edemului pulmonar acut (prin creșterea brutală a presiunii în mica circulație).

Tahicardia însoțește totdeauna hipertensiunea arterială și chiar o precede (receptorii β-adrenergici sînt primii stimulați). Ea poate crește cu 20—40 contracții pe minut, în comparație cu alura ventriculară din repaus. Creșterea frecvenței cardiace se face cu un consum mare de energie, pe care o furnizează glicogenoliza stimulată de adrenalină.

Intervenția adrenalinei în lanțul complex al degradării glucidelor se situează la nivelul celor doi produși intermediari — glucozo-1 fosfat și glucozo-6 fosfat —, eliberați în cantitate mare sub influența unei fosforilaze. Împreună cu ionul Mg^{++}, sub influența unei ciclaze, adrenalina favorizează transformarea acidului adenozintrifosforic (ATP) într-un compus ciclic (adenozin 3'-5'-fosfatul). Adenilatul ciclic are rol de catalizator în activarea fosforilazei din forma sa inactivă.

Astfel, surplusul de energie furnizat de adrenalină este folosit pentru stimularea proceselor de excitație celulară, în cazul nostru pentru creșterea frecvenței și forței de contracție a cordului. Atît timp cît există posibilitatea mobilizării glicogenului din depozite, tahicardia este bine suportată și nu are consecințe hemodinamice negative.

Tahicardia excesivă, depășind capacitatea de asigurare cu material energetic a fibrei miocardice și scăzînd durata de umplere a ventriculului, poate avea consecințe hemodinamice nefavorabile, manifestate prin scăderea debitului cardiac.

De asemenea, stimularea funcției inotrope a cordului prin administrarea de adrenalină duce la creșterea forței lui de contracție, care, împreună cu tahicardia și cu creșterea presiunii sanguine, poate produce accidente grave cardiovasculare la persoanele cu suferințe preexistente ale acestui aparat sau poate duce la decompensare cardiacă la bolnavii aflați la limita decompensării.

La aceste perturbări cardiocirculatorii se mai adaugă și eliberarea în circulația generală a unei cantități de sînge, variabilă, în funcție de individ, care solicită în plus nu numai în mod inutil, dar și dăunător — activitatea cardiacă.

Tulburări de ritm pot apărea în cursul administrării de adrenalină, mai ales la persoanele la care există o hiperexcitabilitate miocardică ; frecvența acestora crește paralel cu viteza de administrare și cu doza. Aritmiile induse de adrenalină pot fi de mică importanță (extrasistole), de gravitate mare (tahicardia ventriculară) sau extremă (fibrilația ventriculară).

La persoanele cu bloc atrioventricular de diferite grade, după administrarea adrenalinei alura ventriculară poate crește semnificativ, atît prin accelerarea conducerii atrioventriculare, cît și prin stimularea automatismului ventricular. Mecanismul de producere a acestor tulburări de ritm este legat de acțiunea stimulantă asupra funcției de conducere și asupra excitabilității (în special ventriculară).

Apariția aritmiilor, frecvența și gravitatea lor sînt potențate de hormonii tiroidieni ; acest fapt obligă la prudență în administrarea (dacă nu chiar con-

Scanned with OKEN Scanner

traindicarea) adrenalinei sub orice formă, la bolnavii cu hipertiroidism. De asemenea, trebuie avută totdeauna în vedere frecvența mare și gravitatea aritmiilor pe care le poate provoca adrenalina la bolnavii care au primit în prealabil narcotice (ciclopropan, cloroform — sincopa adrenalino-clorofor-mică).

Accese de angor pectoris pot apărea la persoane care pînă atunci nu au avut nici o manifestare de insuficiență coronariană sau, în cazul în care acestea preexistau, se pot agrava (au intensitate mai mare, durată mai lungă).

Mecanismul de producere a acceselor de angor produse prin administrare de adrenalină este complex. Pe de o parte, intervine stimularea metabolismului general (cu 20—30%), iar pe de alta, creșterea mult mai marcată a consumului de oxigen de către fibra miocardică, în comparație cu lucrul mecanic efectuat; este așa-numita acțiune anoxemiantă a adrenalinei asupra cordului.

Raritatea acestui efect secundar este în funcție de acțiunea vasodilatatoare a substanței asupra circulației coronariene, care poate compensa, într-o anumită măsură, dezechilibrul între activitatea contractilă cardiacă și debitul coronarian.

Vasodilatația coronariană are un mecanism particular de producere, fiind secundară stimulării metabolismului cardiac. Plusul de energie pe care îl furnizează stimularea glicogenolizei sub influența adrenalinei pune la dispoziția celulei mai mult substrat energogen, sub formă de glucozofosfat. Acest substrat, sub influența fosfatazelor celulare, este transformat în glucoză, pe care celula o utilizează pentru procesul de excitație. Celelalte celule, care nu posedă glucozo-6-fosfataza, cum sînt celulele musculare, nu pot folosi glucoza ca atare, degradarea glucozo-6-fosfatului făcîndu-se pe cale anaerobă, pînă la acid lactic. Creșterea concentrației celulare a acidului lactic (cu mult mai mare decît în condiții normale)) are ca urmare acțiuni de tip deprimant asupra celulelor musculare. De aceea se consideră că acidul lactic în exces este responsabil de acțiunea relaxantă a structurilor musculare netede.

Astfel, prin prisma acestei concepții, surplusul de energie realizat de adrenalină este folosit fie pentru stimularea proceselor de excitație celulară (efectele stimulante fiind produse de produșii glucozofosfatici), fie pentru hiperpolarizarea membranei celulare (efectele deprimante ale excesului de acid lactic rezultat din stimularea glicogenolizei). Acțiunile stimulante constituie expresia surplusului de energie la nivelul celulei, pe care aceasta îl folosește în procesele active, excitatorii, consumatoare de energie; în ce privește acțiunile relaxante, acestea reprezintă, după părerea noastră, manifestări toxice ale acțiunii acidului lactic asupra celulelor și structurilor lipsite de posibilitatea metabolizării aerobe și utilizării directe a glucozei.

Cu toate că la om nu s-au descris astfel de cazuri, merită reținut faptul că experimental, prin administrarea cronică de adrenalină, s-a obținut, la iepuri, ateroscleroză generalizată, predominînd la aortă și leziuni miocardice importante.

Manifestări neuropsihice sînt întîlnite cu frecvență și intensitate variabile, răspunsul fiind în funcție de tipul activității nervoase superioare a individului. În general, apar manifestări de tip stimulant central, traduse prin:

Scanned with OKEN Scanner

anxietate, agitaţie psihomotorie, cefalee, tremurături ale extremităţilor, senzaţie de slăbiciune în membrele inferioare. Aceste manifestări constituie expresia activării a rinencefalului, cît şi a substanţei reticulate.

Mecanismul acestui tip de efecte nedorite este foarte probabil în legătură cu acţiunea de facilitare a transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor centrale, pe care o exercită adrenalina.

Cercetările electroencefalografice au arătat că adrenalina produce creşterea generală a voltajului şi deplasarea marcată a undelor electroencefalografice către cele cu frecvenţă rapidă ; traseul electric al activităţii cerebrale este foarte asemănător cu cel provocat de atenţie şi, fapt important, mult mai pronunţat decît cel produs de către cafeină sau de aminele de trezire.

Acţiunea excitantă centrală a adrenalinei, cu toate că este slabă, constituie, în multe situaţii patologice, un efect secundar nedorit ; este cazul folosirii substanţei în vederea suprimării accesului de astm bronşic, cu atît mai mult cu cît, în timpul accesului, bolnavul, pe lîngă dispnee prezintă şi anxietate, tremurături ale extremităţilor, pe care acest medicament le accentuează.

În funcţie de efectul urmărit, stimularea α- sau ß- receptorilor adrenergici poate constitui efecte secundare nedorite, fapt care impune mult discernămînt în administrarea adrenalinei în diferitele situaţii patologice. Dacă în cazul folosirii substanţei în vederea acţiunii vasoconstrictoare şi a scăderii permeabilităţii capilare (în afecţiuni alergice : edem angioneurotic, urticarie, boala serului, edem Quincke efectele β-stimulante sînt de mică importanţă (singurul supărător fiind tahicardia), în situaţia inversă, cînd se urmăreşte stimularea β-receptorilor, efectele α-stimulante reduc valoarea terapeutică a substanţei sau chiar o contraindică. Faptul că, după stimularea receptorilor β de la nivelul aparatului bronhobronhiolic (bronhiolodilatatori), substanţa acţionează asupra β-receptorilor (bronşioloconstrictori) contraindică adrenalina în cazurile de astm bronşic cu accese frecvente, deoarece poate precipita instalarea stării de rău astmatic.

La reducerea valorii terapeutice a adrenalinei contribuie şi faptul că artificiile farmacodinamice efectuate în vederea separării efectelor α de cele β, nu au, deocamdată, decît aplicare experimentală.

Este recomandabil ca soluţiile de adrenalină să se ţină la adăpost de lumină şi de aer, deoarece se alterează repede (în vase descoperite, în cîteva ore) ; se produce schimbarea culorii din alb sau slab gălbuie în roşu, datorită formării adrenocromului, a cărui acţiune este mult inferioară adrenalinei (excepţie făcînd, poate, numai acţiunea hemostatică capilară).

NORADRENALINA
Norartrinal, Arterenol

Foarte apropiată structural de adrenalină, de care diferă numai prin lipsa radicalului metil din catena laterală, noradrenalina constituie principalul mediator chimic al transmiterii influxului nervos la nivelul terminaţiilor simpatice, avînd funcţia de hormon medulosuprarenal.

Scanned with OKEN Scanner

Deosebirea minimă structurală față de adrenalină conferă noradrenalinei acțiuni predominant α-adrenergice, motiv pentru care substanța are valoare terapeutică deosebită în tratamentul colapsului vascular. Stimularea receptorilor α are ca urmare vasoconstricție generalizată (inclusiv a vaselor musculaturii scheletice și a vaselor cerebrale), superioară celei produse de adrenalină ; noradrenalina crește presiunea sanguină, atît cea sistolică, cît și cea diastolică, aceasta depinzînd de starea funcțională a sistemului vascular : este foarte cresc ută la hipertensivi și este foarte slabă în condiții de hipoxie și hipercapnie.

Efectele secundare nedorite sînt mai rare și mai puțin importante decît ale adrenalinei. Accidentele cardiovasculare și cele locale sînt uneori de gravitate mare, fapt care impune cunoașterea acestora, în vederea prevenirii lor.

Tulburările cardiovasculare sînt importante, atît din punct de vedere practic, terapeutic, cît și din punct de vedere teoretic, deoarece ridică probleme noi de interpretare a homeostaziei tensionale.

Imediat după întreruperea administrării de noradrenalină la bolnavii aflați în colaps vascular, cărora li s-au administrat perfuzii prelungite cu această substanță, se poate produce uneori o *prăbușire tensională ;* aceasta este mai periculoasă, deoarece este mai greu stăpînită prin medicația vasoactivă, decît dezechilibrul tensional inițial.

Mecanismul acestui accident terapeutic nu este elucidat încă. În vederea explicării lui s-au emis diferite ipoteze, dar care nu sînt însă convingătoare : deprimarea centrilor vasomotori, inhibarea sinapselor ganglionare simpatice, intervenția unor factori periferici etc. Este posibil ca mecanismele care participă la menținerea presiunii sanguine în anumite limite să fie dereglate de către concentrația sanguină mare în factori vasopresori, iar la întreruperea administrării substanței, aceste mecanisme fiziologice să fie incapabile (insuficiente) pentru menținerea echilibrului tensional. Scăderea bruscă a concentrației de noradrenalină în sînge nu poate fi compensată de cantitățile existente în organism la un moment dat, ceea ce are ca urmare prăbușirea tensională.

Faptul că numai concentrațiile mari de noradrenalină produc, la suprimarea administrării, prăbușirea tensională și că aceasta este evitată dacă la sfîrșitul sau imediat înainte de întreruperea perfuziei se administrează o substanță vasoactivă de tipul metaraminolului (Aramina) sau metoxaminei (Vasoxil) ridică problema existenței unui mecanism de *feed-back* în reglarea presiunii sanguine.

Cantitățile mari de noradrenalină perfuzate, mai ales în cazul perfuziilor prelungite, produc — după modelele cibernetice de reglare a funcțiilor fiziologice — inhibarea activității funcționale a structurilor care secretă acest mediator chimic simpatic : medulosuprarenala și terminațiunile vegetative simpatice. Suprimarea administrării substanței găsește aceste structuri biologice în inactivitate funcțională, stare care nu permite să elibereze, în foarte scurt timp, cantități suficiente de factor vasopresor, pentru menținerea echilibrului tensional. Perioada de latență (de cîteva ore) poate fi depășită (compensată) prin administrarea unor substanțe care au capacitatea de a stimula eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice.

Ar fi, în acest caz, o situație asemănătoare cu cea produsă în cursul corticoterapiei : administrarea de glucocorticoizi în cantități care depășesc cu mult pe cele fiziologice realizează concentrații sanguine mari, care produc inhi-

Scanned with OKEN Scanner

barea secreției de hormon corticotrop hipofizar ; ca urmare a suprimării stimulului secretor fiziologic, glandele corticosuprarenale își reduc inițial activitatea, după care intră în inerție totală. Întreruperea bruscă a glucocorticoizilor găsește sistemul hipofizocorticosuprarenal inapt pentru preluarea integrală a funcțiilor fiziologice și se instalează starea de insuficiență corticosuprarenală acută (iatrogenă). Administrarea de corticotrofină hipofizară la sfîrșitul tratamentului glucocorticoid, prin stimularea activității glandelor suprarenale, permite trecerea lentă de la o stare la alta, fără să apară tulburări.

În cazul noradrenalinei — hormonul medulosuprarenal — este posibil să existe un mecanism asemănător de reglare a activității funcționale secretorii. Perioada critică, de la întreruperea administrării pînă la reluarea activității funcționale secretorii a structurilor adrenergice, poate fi depășită prin administrarea unor substanțe simpaticomimetice care acționează indirect, stimulînd eliberarea de noradrenalină din diferitele structuri biologice adrenogeneratoare.

Interpretată prin această prismă, prăbușirea tensională bruscă la întreruperea administrării noradrenalinei apare ca un accident terapeutic care poate fi evitat prin mijloace simple, existente în arsenalul terapeutic modern al oricărei instituții curative medicale.

Astfel, administrarea la sfîrșitul perfuziei, sau imediat înaintea suprimării acesteia, a unei doze de 10 mg metoxamină (Vasoxil), i.v., sau i.m., repetată la 1—3 ore dacă este cazul, permite menținerea presiunii arteriale în limite normale (sau chiar puțin crescute) ; pe lîngă acțiunea directă hipertensivă, substanța permite refacerea potențialului hipertensiv al mediatorilor chimici ai sistemului vegetativ simpatic.

De asemenea, se poate administra metaraminol (Aramină, Icoral B), i.v., la sfîrșitul perfuziei, 1—5 mg, sau cu 30—60 de minute înaintea perfuziei sau 5—10 mg pe cale intramusculară sau subcutan. Are avantajul, față de substanța precedentă, al acțiunii de durată mai lungă (în general 2—4 ore), timp suficient pentru refacerea rezervelor fiziologice de catecolamine.

Trebuie menționată și particularitatea răspunsului vasopresor la noradrenalină, în funcție de o serie de factori care modifică, pînă la suprimare chiar, acțiunea vasoconstrictoare a substanței. Astfel, în condiții de hipoxie și de hipercapnie răspunsul vasomotor este foarte redus sau chiar absent ; dacă pentru refacerea sensibilității aparatului vasomotor la noradrenalină administrarea de oxigen este ușor accesibilă și utilă în vederea diminuării hipoxiei, modificările pH responsabile de acidoză și de hipercapnie sînt mai greu de rezolvat, necesitînd anumite condiții tehnice și de înzestrare. În faza decompensată a șocului, cînd hipoxia și hipercapnia sînt accentuate, eficacitatea noradrenalinei este mult redusă, nemaifiind suficientă pentru redresarea echilibrului tensional.

În aceste cazuri, glucocorticoizii sînt de absolută necesitate, deoarece redau fibrelor musculare netede ale vaselor sensibilitatea la noradrenalină.

Deoarece se impune urgență în administrarea glucocorticoizilor în tratamentul colapsului și al șocului, sînt utilizați derivații solubili ai acestora (hemisuccinatul de hidrocortizon, Solumedrol etc.), pentru ca acțiunea să se instaleze imediat.

Dintre accidentele locale produse de noradrenalină sînt menționate *ulcerațiile*, *necrozele* și rarissim *gangrena* extremității respective. Apariția ulcerațiilor și necrozelor în regiunea în care s-a administrat substanța s-a produs

chiar în cazul introducerii strict intravenos a soluției respective. Este foarte probabil vorba de cantități mici de substanță, care scapă, totuși, paravenos și care, prin vasoconstricția locală, produc tulburări trofice în regiunile limitrofe.

Pentru evitarea acestor accidente, este recomandabilă perfuzia unei vene mari și folosirea soluțiilor în concentrații moderate. Dacă s-a infiltrat lichid de perfuzie în tegumentele subiacente, este necesară infiltrarea locală a unei substanțe simpaticolitice, în vederea neutralizării pe cale farmacodinamică a efectului vasoconstrictor local al noradrenalinei. În acest sens se pot folosi fentolamina (Regitina) sau tolazolina (Perifen, Priscol) în concentrațiile existente în fiole (5 și 10 mg/ml și respectiv 10 mg/ml). În lipsa acestora, se poate folosi un anestezic local (procaina, xilina) în soluții slabe care acționează, atît suprimînd reflexele nociceptive cu punct de plecare local, cît și prin diluarea soluției de noradrenalină, reducîndu-i, astfel acțiunea vasoconstrictoare locală.

EFEDRINA

Alcaloid extras din diferite specii de *Efedra (vulgaris, equisetina)*, efedrina se comportă, din punct de vedere farmacodinamic, ca substanță stimulantă, atît a receptorilor α cît și a celor β-adrenergici. Ea îmbină acțiunile adrenalinei și ale noradrenalinei, fapt care îi conferă capacitate mai mare de stimulare a receptorilor α-adrenergici de cît a adrenalinei.

Acțiunile principale, ca și efectele secundare nedorite ale efedrinei se suprapun, în general, cu ale adrenalinei, cu unele particularități :

— acțiunea se instalează mai lent, este de intensitate mai mică iar efectul ei este de mai lungă durată, deoarece nu este inactivată, ea eliminîndu-se aproape în totalitate ca atare, prin urină, în circa 48 de ore ;

— efectele α-adrenergice sînt mult mai marcate, ele fiind rezultatul sumării acțiunilor α ale adrenalinei cu ale noradrenalinei ;

— acțiunile metabolice sînt de intensitate mai mică ;

— acțiunea stimulantă asupra sistemului nervos central este mult mai puternică decît a adrenalinei (de altfel acțiunea excitantă centrală, constatată întîmplător de către ciobani la caprele care se hrăneau cu frunzele plantelor din specia *Efedra*, a fost cea care a atras atenția asupra acestei plante ; studierea proprietăților farmacodinamice a evidențiat importante acțiuni cardiovasculare, neurologice și respiratorii pentru care efedrina a și fost introdusă în terapeutică).

Efectele secundare nedorite ale efedrinei sînt asemănătoare cu ale adrenalinei, cu deosebire că intensitatea acțiunii excitante centrale, este, în cazul efedrinei, mult mai mare ; dintre acestea cele mai importante sînt : manifestările cardiovasculare, neurologice, urinare și tahifilaxia.

Manifestările cardiovasculare sînt mai puțin intense decît cele produse de adrenalină, apar după o perioadă mai mare de latență și durează mai mult timp.

Hipertensiunea arterială constituie un efect nedorit în cazul folosirii efedrinei pentru alte acțiuni ale sale în afara celor hipertensoare (bronhiolodilatatoare, de exemplu). Creșterile tensionale nu depășesc 20—30 mm Hg la dozele curent folosite (de 25—30 mg/zi) și interesează numai presiunea sistolică.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acțiunii hipertensive a efedrinei este complex : acțiune directă asupra receptorilor adrenergici (datorită oxidrilului ß-alcoolic) și acțiune indirectă — eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice (conferită de nucleul fenil din structura de bază a substanței.)

Tahicardia este frecvent constatată în cursul tratamentului cu efedrină. Frecvența cardiacă crește cu 10—20 contracții pe minut, fără să producă, însă, prin ea însăși, vreo tulburare importantă.

Mecanismul de producere este comun cu al adrenalinei.

Tulburările de ritm care pot apărea ca efect nedorit în timpul tratamentului cu efedrină sînt de mică importanță și fără gravitate. Uneori ele pot trece nesesizate, alteori sînt percepute de către bolnavi ca palpitații, senzația de oprire a inimii etc. De cele mai multe ori, este vorba de apariția de extrasistole, atriale sau ventriculare, ca expresie a creșterii excitabilității fibrei miocardice.

Frecvența aritmiei extrasistolice este crescută la persoanele la care există condiții favorizante ale apariției extrasistolelor : oboseală fizică, exces de tutun sau de alcool.

Cu toate că manifestările cardiovasculare produse de efedrină sînt puțin importante, ele constituie factori de care trebuie să se țină seamă în utilizarea clinică a substanței. Ele contraindică această substanță sau obligă la prudență în folosirea ei, la bolnavii cu afecțiuni cardiace, coronariene, la cei cu hipertensiune arterială, ateroscleroză pronunțată și la hipertiroidieni.

Manifestările neurologice constituie, în multe cazuri, cele mai importante efecte secundare nedorite ale tratamentului cu efedrină. Ele se caracterizează prin : *hiperexcitabilitate, agitație psihomotorie, tremurături, insomnie, tulburarea ritmului veghe-somn, hiperreflectivitate osteotendinoasă.* Acțiunea excitantă centrală constituie un inconvenient mai ales în cazurile în care bolnavii au o stare de anxietate și hiperexcitabilitate, pe care acest tratament o accentuează (astmul bronșic de exemplu).

Dacă este necesară administrarea sa de mai multe ori pe zi, ultima priză va fi luată cu cîteva ore înainte de culcare.

Singurul efect favorabil pe care efedrina îl produce prin mecanism central nervos îl constituie stimularea centrilor respiratori și vasomotori bulbari.

Tot prin mecanism stimulant central, efedrina produce *scăderea apetitului,* care poate evolua, în cazul folosirii dozelor mari sau timp îndelungat, pînă la anorexie. Este o acțiune comună tuturor substanțelor excitante ale sistemului nervos central ; din acest punct de vedere, efedrina se situează între adrenalină (cu acțiune foarte slabă) și amfetamină (la care acțiunea este cea mai puternică, denumită chiar substanță anorexigenă, folosită în acest scop).

În cazul în care acțiunea excitantă centrală este supărătoare și îngreunează conducerea tratamentului cu efedrină, ea poate fi contracarată prin administrare de substanțe deprimante ale sistemului nervos central. În acest sens se pot folosi derivații barbiturici : fenobarbitalul, ciclobarbitalul, dormitalul, în doze puțin inferioare celor hipnotice, fie în doze fracționate (în timpul zilei), fie în doză unică (seara la culcare).

Tulburările urinare apar mai ales la persoanele în vîrstă și la cei cu adenom de prostată. Ele se caracterizează prin dificultate în eliminarea urinii (disurie), motiv pentru care bolnavii apelează în mod instinctiv la musculatura

Scanned with OKEN Scanner

abdominală pentru învingerea obstacolului produs de adenomul periuretral sau (şi) de contracţia sfincteriană.

Mecanismul de producere a tulburărilor urinare este consecinţa acţiunii stimulante asupra receptorilor α-adrenergici pe care o exercită efedrina. Sfincterele digestive şi vezicale (în special trigonul şi sfincterul vezical) sînt bogat reprezentate în receptori de tip α şi răspund prin contracţie la stimularea directă şi indirectă pe care o exercită efedrina.

Cînd tulburările de micţiune sînt supărătoare, se pot suprima prin asocierea cu substanţe antispastice: papaverina sau atropina (ca atare sau preparate de beladonă) în doze moderate; într-un timp scurt de 1—2 zile disuria dispare şi tratamentul cu efedrină se poate continua.

Aceste tulburări apar mai ales în cazul folosirii, timp îndelungat, a efedrinei la persoanele în vîrstă cu disociere atrioventriculară cu frecvenţă cardiacă scăzută, de exemplu), la care tulburărilor dinamice sfincteriene induse de efedrină li se adaugă cele de ordin mecanic — comprimarea uretrei posterioare de către adenomul periuretral.

Tahifilaxia — scăderea progresivă pînă la dispariţie a efectului, în urma administrării repetate a aceleiaşi doze de efedrină la intervale scurte — constituie numai rareori un inconvenient în tratamentul de scurtă durată. În tratamentul de lungă durată, însă, ea trebuie luată în consideraţie, în vederea menţinerii unei eficienţe terapeutice constante a substanţei. În tratamentul disocierii atrioventriculare, cînd tratamentul cronic se impune, interpunerea unei pauze de 5—7 zile între curele de efedrină permite refacerea sensibilităţii receptorilor la acţiunea substanţei.

Mecanismul de producere a tahifilaxiei nu este încă elucidat.

Descrierea receptorilor α şi ß-adrenergici şi corespunzător lor, acţiunile α şi ß, poate contribui, după părerea noastră, la lămurirea acestei particularităţi a acţiunii efedrinei. Modificarea răspunsului la administrarea repetată a substanţei poate fi rezultanta acţiunilor α şi β, în funcţie de ritmicitate şi de durata tratamentului, predominînd una sau alta dintre acţiuni; stabilirea, la un moment dat, a unui echilibru între cele două tipuri de acţiuni poate duce chiar la neutralizarea efectelor substanţei.

Tulburări de vedere pot apărea uneori, dar numai în cazul folosirii dozelor mari sau timp îndelungat a efedrinei.

După un timp variabil de la începerea tratamentului (în general 1—2 săptămîni), se produce *midriază*, care jenează, atît la citit, cît şi la lumină; în perioada de intensitate maximă a acţiunii midriatice, pupila se adaptează greu la lumină; ca urmare, poate apărea *fotofobie şi cefalee*.

Acţiunea midriatică apare, atît în cazul administrării efedrinei în sacul conjunctival, cît şi pe cale orală sau parenterală; ea se datoreşte contracţiei muşchiului radiar al irisului, pe care o exercită efedrina (efect α-adrenergic). Uneori, această acţiune midriatică este supărătoare pentru bolnav, deoarece contracţia prelungită a muşchiului radiar al irisului poate produce, atît tulburări de acomodare la lumină, cît şi la distanţă. Substanţa nu produce cicloplegie şi nici nu modifică presiunea intraoculară.

După întreruperea tratamentului, tulburările de vedere dispar la scurt timp (cîteva zile), după care se poate relua medicaţia efedrinică.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări digestive apar uneori după folosirea tratamentului oral cu efedrină. Bolnavii, după cîteva zile de la începerea administrării, se plîng de *scăderea apetitului*, au *greţuri* şi chiar *vărsături*. Dacă anorexia are un mecanism central nervos de producere, în schimb greţurile şi vărsăturile sînt expresia acţiunii iritante digestive pe care o exercită efedrina, în special asupra mucoasei gastrice.

Faptul că, sub acţiunea substanţei, timpul de evacuare a conţinutului gastric este prelungit, explică vărsăturile apoase pe care le prezintă unii bolnavi.

Pentru a evita acţiunea iritantă gastrică, este recomandabil ca efedrina să se administreze — în cazul folosirii căii orale — după masă.

În utilizarea terapeutică a efedrinei se impune luarea în consideraţie a eventualelor efecte secundare nedorite şi administrarea cu prudenţă la bolnavii hipertensivi, aterosclerotici, coronarieni, la hipertiroidieni şi la cei cu adenom de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI APARATULUI RESPIRATOR

IZOPRENALINA
Izoproterenol, Bronhodilatin, Aludrin, Izuprel

Tipul substanțelor simpaticomimetice cu acțiune predominantă asupra receptorilor β-adrenergici — β-simpaticomimetice — izoprenalina constituie medicația de bază în tratamentul acceselor de astm bronșic și al disocierii atrioventriculare.

Predominarea acțiunii stimulante asupra β-receptorilor explică efectele sale dorite, iar persistența (în măsură redusă) a unei acțiuni reduse stimulante asupra receptorilor α explică efectele secundare nedorite.

Merită menționat faptul că, cu toate progresele realizate de chimia de sinteză, nu s-a reușit obținerea unor substanțe care să acționeze exclusiv asupra anumitor receptori ; definiția acestora se referă la acțiunea predominantă, aceasta fiind însoțită totdeauna, în mod curent, și de efectele de celălalt tip (de intensitate diferită). Realizarea sintezei orciprenalinei, substanță cu acțiune stimulantă exclusiv asupra receptorilor β-adrenergici, constituie o realizare de valoare excepțională, atît în tratamentul astmului bronșic, cît și al blocului atrioventricular complet, cu frecvență ventriculară scăzută. În cercetările de laborator, substanța și-a dovedit superioritatea față de toate celelalte medicații folosite în aceste afecțiuni. Utilizarea sa terapeutică este însă la început, ea fiind comercializată sub numele său provizoriu de Th 152.

Efectele secundare nedorite ale izoprenalinei sînt mult mai reduse decît ale adrenalinei sau ale celorlalte substanțe simpaticomimetice. Ele sînt evidente în cazul administrării parenterale, rare după administrarea perlinguală și practic nule, cînd substanța se folosește sub formă de aerosoli ; de aceea calea parenterală (s.c.) nici nu se folosește în terapeutică. În vederea evitării efectelor secundare nedorite, administrarea perlinguală a izoprenalinei nu trebuie să se facă la intervale mai mici de 3 ore.

Cele mai importante accidente terapeutice pe care le produce substanța sînt de ordin cardiovascular și nervos.

Manifestările cardiovasculare sînt întîlnite mai ales în timpul tratamentului de lungă durată cu izoprenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Tahicardia este frecvent întîlnită, însă numai rareori este supărătoare. Alura ventriculară creşte cu 10—20 de contracţii pe minut, ca urmare a stimulării excitabilităţii fibrei miocardice şi a funcţiei de conducere. Concomitent cu tahicardia se produce creşterea moderată a consumului de oxigen de către fibra miocardică însă într-o măsură mult mai mică decît în urma administrării de adrenalină. Presiunea sanguină, în general, nu este modificată semnificativ, mai ales în ceea ce priveşte presiunea sistolică ; presiunea diastolică, de cele mai multe ori, este scăzută, în urma administrării izoprenalinei, ca urmare a scăderii rezistenţei periferice.

După întreruperea tratamentului, alura ventriculară şi modificările tensionale revin în scurt timp la normal.

Palpitaţii şi dureri precordiale pot apărea mai ades în cazurile în care bolnavul are insuficienţă coronariană cronică ; ele pot lua aspectul de dureri anginoase (sediu, iradiere, circumstanţe de apariţie, răspunsul la nitroglicerină, manifestări de însoţire etc.).

Mecanismul de producere a palpitaţiilor este legat de creşterea excitabilităţii miocardice pe care o exercită izoprenalina (toate funcţiile fundamentale ale fibrei miocardice sînt stimulate de substanţele -simpaticomimetice). Este vorba, foarte probabil, de apariţia extrasistolelor (atriale sau ventriculare), pe care bolnavul le percepe ca palpitaţii, pe fondul de tahicardie, indus de izoprenalină. Cînd frecvenţa cardiacă depăşeşte 90—100 contracţii pe minut, palpitaţiile de regulă dispar, ceea ce confirmă punctul de vedere expus anterior.

Durerile precordiale nesistematizate, ca şi accesele anginoase constituie expresia acţiuniii α şi β -stimulante a substanţei, fiind rezultanta efectului tahicardizant şi a stimulării metabolismului miocardic cu creşterea marcată a consumului de oxigen de către fibra miocardică; ca urmare, un deficit preexistent de irigare coronariană, fără manifestare clinică, poate deveni evident, exteriorizîndu-se prin apariţia durerilor precordiale de tip anginos. Uneori, examenul electrocardiografic evidenţiază, în aceste cazuri, modificări de tip ischemic.

La scurt timp după întreruperea tratamentului cu izoprenalină, palpitaţiile şi durerile precordiale dispar şi, o dată cu ele, şi modificările electrocardiografice (dacă acestea au fost prezente).

Manifestările nervoase sînt uneori supărătoare pentru bolnav, cu toate că în general sînt lipsite de gravitate. Ele se caracterizează prin : *irascibilitate, cefalee, ameţeli, tremurături ale extremităţilor, greţuri.* Acestea sînt mult mai puţin importante decît la toate celelalte substanţe simpaticomimetice (adrenalina, efedrina), aminele de trezire (amfetamina, benzedrina etc.).

Raritatea apariţiei manifestărilor excitatorii nervoase poate fi explicată şi prin aceea că bolnavii care urmează acest tratament primesc, de regulă, şi substanţe cu acţiune sedativă (neuroleptice, tranchilizante, barbiturice etc.), care neutralizează, în mare măsură, efectul excitant central al izoprenalinei.

Acţiunea stimulantă a sistemului nervos central constituie expresia stimulării atît a rinencefalului, cît şi a substanţei reticulate. Este foarte probabil vorba de o acţiune de facilitare a transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor centrale, acţiune similară cu cea produsă de adrenalină, însă de o intensitate mult inferioară acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA TENSIOACTIVĂ

Utilizate în cazurile în care în arborele respirator există secreții bronșice abundente cu vîscozitate mare, aderente de pereții bronhoalveolari, substanțele tensioactive își datoresc eficacitatea terapeutică, atît substanței ca atare, cît și cantității de apă care pătrunde prin aerosoli în arborele bronșic, o dată cu medicamentul ; acest proces de hidratare are ca urmare fluidificarea secrețiilor, detașarea lor mai ușoară de pe pereții arborelui respirator și eliminarea prin spută.

Mult recomandate pînă acum, substanțele tensioactive s-au redus considerabil în ultimul timp, ca urmare a cercetărilor de fiziologie, fiziopatologie și microscopie electronică efectuate asupra factorului tensioactiv fiziologic din zona alveolelor pumonare. Existența factorului tensioactiv alveolar fiziologic, denumit surfactant pulmonar (mai corect surfactantul alveolar), demonstrat recent, a dus la schimbarea unor puncte de vedere clasice privind fiziologia alveolei pulmonare. De asemenea, a contribuit la îmbogățirea mecanismelor fiziopatologice ale unor afecțiuni cu modificări predominant alveolare și la reconsiderarea unor manevre și tratamente medicale. Proprietățile biochimice ale factorului tensioactiv alveolar fiziologic nu au putut fi complet elucidate. Ceea ce se știe precis pînă acum este faptul că, în compoziția lui, intră structuri proteice (care dispar după tratarea cu tripsină) și lipidice diverse, ca : fosfolipide, acizi grași, trigliceride, colesterol liber și esterificat.

Originea surfactantului alveolar pare legată de celulele alveolare mari, direct corelat cu structurile mitocondriale. El apare ca o peliculă fină de lichid, de circa 0,2 μ, care capitonează suprafața alveolară.

Semnificația biologică a surfactantului alveolar, potrivit cercetărilor efectuate pînă în prezent, este aceea de reglator al mecanicii pulmonare și al consumului de energie în procesul de ventilație pulmonară ; grație factorului tensioactiv alveolar, ventilația se face cu un consum minim de energie. Variațiile tensiunii superficiale a alveolelor în inspirație și expirație permit menținerea deschisă a alveolelor (acțiune antiatelectatică), precum și menținerea unui echilibru între presiunea intraalveolară și cea din vasele alveolare (acțiune antiedematoasă). Modificările tensiunii superficiale alveolare, respectiv ale surfactantului alveolar, se constată în numeroase stări patologice : edemul pulmonar acut, inhalarea de lichide (suc gastric, lichid amniotic), de gaze toxice, acidoza respiratorie, ocluzia arterei pulmonare și în boala membranelor hialine (sindromul de insuficiență pulmonară a nou-născutului).

De altfel, rezultatele cercetărilor în domeniul funcțiunilor fiziologice ale surfactantului alveolar au impus încă de pe acum reconsiderarea unor atitudini terapeutice clasice din cadrul insuficienței respiratorii. Astfel, oxigenul, considerat ca un element obligatoriu în arsenalul terapeutic al insuficienței respiratorii, indiferent de etiologia acesteia, datorită acțiunii sale asupra surfactantului alveolar, necesită mult discernămînt în administrarea sa. Prin capacitatea sa de a crește tensiunea superficială, oxigenul are acțiune de inhibare și de distrugere a surfactantului. Edemul pulmonar acut și atelectazia, care apar în urma administrării pe cale inhalatorie a oxigenului pur, sub presiune normală, sînt considerate ca expresie a acțiunii distructive asupra factorului ten-

Scanned with OKEN Scanner

sioactiv alveolar. Aceste două accidente terapeutice induse iatrogen, pot avea, uneori, caracter experimental, ele dovedind cele două funcţii fiziologice ale surfactantului pulmonar : funcţie antiedematoasă şi cea antiatelectatică.

Experimental, la iepuri, s-au demonstrat creşteri importante pînă la 300% ale tensiunii superficiale pulmonare după 3 ore de inhalare de oxigen.

Cercetările clinice au confirmat şi completat pe cele obişnuite la animal. Astfel, la bolnavii la care s-a administrat oxigen normobar pur, s-a constatat scăderea capacităţii vitale şi a complianţei pulmonare cu insuficienţa respiratorie consecutivă. Administrarea de oxigen sub presiune produce acelaşi tip de modificări, însă mult mai marcate. Asocierea bioxidului de carbon accentuează şi mai mult efectul tensioactiv pulmonar al oxigenoterapiei hiperbare.

În privinţa modificărilor pe care le determină administrarea terapeutică a detergenţilor sub formă de aerosoli, există cercetări care aduc date interesante şi contribuie la stabilirea valorii terapeutice a substanţelor tensioactive. Modificarea stratului tensioactiv alveolar şi înlocuirea acestuia cu un strat caracterizat prin tensiune superficială mare se răsfrînge asupra funcţiilor respiratorii ale alveolelor pulmonare. Astfel, poate fi afectată funcţia antiatelectatică, pierderea capacităţii alveolelor de a se menţine deschise, ceea ce, împreună cu obstrucţia bronşică, caracteristică bronhopneumopatiilor cronice şi astmului bronşic, accentuează şi mai mult insuficienţa respiratorie a bolnavului.

Privită prin prisma acestor cunoştinţe, este contraindicată administrarea terapeutică a aerosolilor cu coeficient mare de tensiune superficială, cum este cazul tuturor detergenţilor, cu atît mai mult cu cît aerosolii foarte fini au capacitate mare de pătrundere, ajungînd pînă la nivelul alveolelor.

Se produce, în aceste cazuri, înlocuirea surfactantului alveolar care are un anumit coeficient tensioactiv, printr-un strat molecular cu coeficient tensioactiv mult mai mare, modificare ce are ca urmare atelectazia.

În tratamentul bronhopneumopatiilor cronice cu secreţie abundentă şi vîscoasă, se folosesc puţine preparate tensioactive, dintre care cea mai largă utilizare o are preparatul Alevair (Tyloxapol), introdus de altfel şi în Nomenclatorul Terapeutic pentru anii 1970 şi 1971. Pe lîngă substanţa tensioactivă (Superinon) care, din punct de vedere chimic, este polioxilat al actifenol-formaldehidei, produsul mai conţine bicarbonat de sodiu şi glicerină. Asocierea bicarbonatului de sodiu în formula Alevair-ului este justificată de capacitatea acestuia de a modifica pH local în sensul creşterii lui, alcalinizare care are ca urmare scăderea vîscozităţii secreţiilor bronşice şi potenţează acţiunea detergentului.

Administrarea Alevair-ului a dat unor autori rezultate bune în afecţiunile bronhopulmonare însoţite de hipersecreţie bronşică şi alveolară, obţinîndu-se creşterea cantităţii de spută, reducerea vîscozităţii şi, în consecinţă, diminuarea obstrucţiei bronşice.

Administrarea aerosolilor cu substanţe tensioactive în astmul bronşic — modalitatea terapeutică la care se recurge în mod nejustificat destul de frecvent — este lipsită de fundamentare fiziopatologică şi farmacologică. În această afecţiune nu s-au descris, pînă în prezent, modificări ale surfactantului alveolar. Obstrucţia bronşică din accesul de astm nu modifică tensiunea

Scanned with OKEN Scanner

superficială în alveole, așa cum se întîmplă cu obstrucția completă realizată experimental la animal sau prin ligatură bronșică terapeutică la om.

Cercetările ulterioare, privitoare la rolul surfactantului alveolar în fiziologia respirației și participarea în diferite procese patologice ale aparatului respirator vor contribui la aprecierea valorii terapeutice a substanțelor tensioactive în tratamentul afecțiunilor bronhopulmonare, caracterizată prin creșterea cantității de secreție bronșică și alveolară.

Pînă la stabilirea adevăratei valori terapeutice, este recomandabil ca medicația tensioactivă să fie asociată cu substanțe bronșiolodilatatoare, care favorizează eliminarea secrețiilor patologice din arborele bronșic. Tot în același scop este recomandabil a nu se folosi concomitent substanțe antitusive, care, prin suprimarea reflexului de tuse, favorizează, pe de o parte, stagnarea secrețiilor la nivelul aparatului bronhoalveolar, iar pe de alta contribuie la scăderea funcțiilor fiziologice ale surfactantului alveolar, și așa afectat de medicația tensioactivă.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI NEUROSEDATIVE

SEDATIVE

Diminuarea excitabilității sistemului nervos central se realizează în practica curentă, atît cu ajutorul substanțelor sedative propriu-zise, cît și prin substanțe a căror acțiune este cu totul alta la doze medii, dar care, în doze mici, exercită o importantă acțiune sedativă. Din această ultimă categorie fac parte hipnoticele, narcoticele și unele săruri de calciu sau de magneziu.

Acțiunea sedativă se produce fără influențarea altor funcții nervoase superioare, corticale sau subcorticale, ca, de exemplu, conștiința, sensibilitatea etc.; de cele mai multe ori, substanțele sedative produc inhibarea sau normalizarea activității corticale. Prin această sedare, poate apărea somnul fără, însă, a putea fi vorba de o acțiune hipnotică propriu-zisă.

Înlăturarea cauzei care a produs starea de excitație (folosirea substanțelor analgezice în cazul durerilor intense, aplicarea unui anestezic local, medicația coronardilatoare în cursul accesului anginos) este, în multiple cazuri, capabilă să producă liniștirea bolnavului, însă în aceste situații nu se poate vorbi de o medicație sedativă; acțiunea medicației respective nu se desfășoară specific la nivelul sistemului nervos central.

Principalele grupe de substanțe sedative folosite curent în terapeutică sînt bromurile, unele substanțe hipnotice, sedativele de origine vegetală și unele săruri de magneziu și de calciu.

BROMURILE

Bromurile folosite în terapeutică sînt săruri ale acidului bromhidric, de cea mai largă utilizare bucurîndu-se bromura de sodiu, potasiu, stronțiu, litiu, calciu și de amoniu. Numărul mare de bromuri nu este justificat, din punct de vedere practic ele avînd aceleași efecte, diferențele de acțiune fiind neînsemnate.

Caracteristicile principale farmacodinamice ale bromurilor, pentru care acest tip de substanțe au fost introduse în terapeutică sînt următoarele:

— Acțiunea sedativă, realizată prin reglarea echilibrului dinamic dintre excitație și inhibiție. În doze terapeutice, bine individualizate, bromurile inten-

Scanned with OKEN Scanner

sifică procesul de inhibiție și, secundar, prin inducție negativă, intensifică excitația, contribuind la refacerea echilibrului dinamic al scoarței cerebrale.

— Sedarea este urmată de obicei de somn, fără a fi vorba de o acțiune hipnotică propriu-zisă.

— Acțiunea sedativă constituie urmarea substituirii ionului de clor din celule prin cel de brom ; mecanismul intim celular nu este încă complet elucidat. Datorită acestei înlocuiri a ionului de clor, acțiunea sedativă a bromului se va instala mai repede, dacă bolnavului i se administrează un regim alimentar sărac în cloruri și invers, excesul de cloruri contribuie la grăbirea eliminării bromului din organism.

— Absorbția digestivă a bromurilor se face repede și complet, difuziunea în umorile și țesuturile organismului fiind asemănătoare cu a clorului, iar eliminarea se produce lent, în cea mai mare parte pe cale renală. Eliminarea renală, însă, nu este selectivă pentru brom sau pentru clor : în procesul de excreție renală ceea ce contează este cantitatea de halogen eliminată, indiferent dacă este brom sau clor. De altfel, aceasta constituie și explicația particularității metabolice a bromului, și anume că eliminarea sa este în funcție de concentrația sa relativă față de clor în sînge. După administrarea unei doze unice de brom, concentrația sanguină a bromului este mică în raport cu cea a clorului, ceea ce are ca urmare eliminarea unei cantități foarte reduse. Pe măsura repetării dozelor, se produce creșterea eliminării urinare, dar care rămîne, însă, inferioară cantității administrate, ceea ce are ca urmare producerea unei acumulări de brom. La o anumită concentrație, însă, se stabilește un echilibru între cantitatea ingerată și cea excretată, concentrația bromului în organism rămînînd constantă, în condițiile administrării unor doze zilnice constante. Acest echilibru se obține la dozele uzuale, după 10—14 zile de tratament.

Aceste particularități metabolice ale bromului, în special cele legate de eliminarea sa renală, explică posibilitatea frecventă a acumulării și, respectiv, a producerii intoxicației. Intensitatea manifestărilor clinice și rapiditatea instalării efectelor toxice vor fi cu atît mai mari, cu cît aportul de cloruri este mai scăzut și invers, în cazul unui aport crescut de cloruri.

Cu toate acestea, intensitatea acțiunii este, în primul rînd, în funcție de tipul de sistem nervos, iar în al doilea rînd de echilibrul biologic al celor două elemente halogenice. Cu cît tipul de sistem nervos este mai slab, cu atît acțiunea sedativă a bromurilor este mai puternică, dozele necesare în aceste cazuri fiind inferioare dozelor medii folosite curent în terapeutică (1 g pentru o administrare, 2—4 g/zi). Aceasta constituie, de alfel, și explicația variabilității individuale foarte mari a răspunsului la tratamentul cu bromuri.

Efectele secundare nedorite sînt minime, cînd bromurile sînt utilizate în doze moderate și timp limitat, dar pot fi importante în cazurile în care se folosesc doze care depășesc capacitatea de eliminare din organism sau cînd durata tratamentului se prelungește prea mult.

Intoxicația cronică cu brom se consideră că apare în cazurile în care concentrația sanguină a halogenului atinge valori de 100 mg/100 ml, respectiv 12,5 mEq brom/l ; concentrațiile care depășesc 250—300 mg/100 ml sînge sînt grave, producînd perturbări funcționale importante ale sistemului nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre cele mai frecvente accidente terapeutice pe care le produce tratamentul cu bromuri sînt: manifestările digestive, cutanate şi cele neuropsihice.

Manifestările digestive sînt întîlnite destul de des în timpul tratamentului cu bromuri, uneori putînd fi aşa de supărătoare încît să impună modificarea posologiei sau renunţarea la această medicaţie.

Bolnavii cărora li se administrează bromuri se plîng, uneori, de *dureri epigastrice*, au *greţuri*, au un *apetit scăzut*, care poate evolua pînă la *anorexie*, *vărsături*, *creşterea cantităţii de secreţie salivară*, *întîrzierea tranzitului intestinal cu scaune fetide*; aceşti bolnavi au un *miros particular al respiraţiei*, *fetor ex ore* caracteristic şi *limba saburală*.

Aceste tulburări digestive sînt variabile de la un individ la altul, fiind în legătură în special cu durata tratamentului şi dozele administrate. Rareori apărînd la primele administrări de bromuri, manifestările digestive sînt mai frecvent întîlnite după prima şi a doua săptămînă de tratament, ele accentuîndu-se pe măsura continuării administrării substanţelor respective.

Cu toate că mecanismul de producere a acestor tulburări de ordin digestiv este în esenţă acelaşi — acţiunea iritantă a bromului asupra mucoaselor digestive —, unele dintre ele au şi mecanisme proprii.

Greţurile, vărsăturile, durerile abdominale, cu maximum de intensitate în epigastru, sînt datorite acţiunii iritante pe care bromurile o exercită asupra mucoasei gastrice. În acest sens, trebuie remarcată acţiunea iritantă digestivă mai redusă a bromurii de sodiu ca şi gustul mai puţin neplăcut, în comparaţie cu al celorlalte bromuri; bromura de amoniu, în schimb, prin capacitatea sa mare de a elibera brom în stare liberă, cînd este ţinută mult timp la aer, este mai iritantă pentru mucoasa digestivă. În plus, prin proprietăţile sale de sare formatoare de acid, bromura de amoniu tinde să producă acidoză.

Pe lîngă bromul din constituţia bromurilor şi bromul eliberat în stare liberă, acţiunea iritantă a mucoasei digestive este accentuată şi de cantitatea de brom care se elimină prin mucoasa gastrică. Cercetarea sucului gastric al bolnavilor care urmează tratament cu bromuri evidenţiază prezenţa acidului bromhidric în secreţia gastrică, ca urmare a excreţiei la acest nivel. În plus, celulele mucoasei gastrice, responsabile de secreţia de acid, produc acid bromhidric din bromurile existente în lichidul extracelular în mod asemănător cu secreţia de acid clorhidric; mai mult chiar, secreţia gastrică de acid bromhidric este puţin superioară celei de acid clorhidric.

Neutralizarea acidului bromhidric în duoden şi în prima porţiune a jejunului are ca urmare formarea de bromură de sodiu, care se absoarbe intestinal, ca şi clorura de sodiu.

În plus, acţiunea iritantă gastrică este accentuată în măsura variabilă de la un preparat la altul, de către cationul bromurii respective.

Sialoreea, fetorul ex ore şi limba saburală, destul de supărătoare pentru bolnav şi uneori chiar şi pentru cei din jur, constituie expresia eliminării bromului prin secreţia salivară. Pe lîngă iritaţia pe care o produce asupra glandelor secretorii salivare — parotide, sublinguale, submaxilare şi a celor accesorii —, efect care are ca urmare hipersecreţia salivară, atît bromul liber, cît şi acidul bromhidric imprimă respiraţiei un miros caracteristic şi chiar un gust particular pe care bolnavul respectiv îl sesizează relativ precoce. Este posibil ca anorexia, pe de o parte, deci lipsa aportului alimentar şi îngreunarea

Scanned with OKEN Scanner

descuamării fiziologice a epiteliului lingual, pe de alta, să imprime aspectul sabural al mucoasei linguale.

Pentru mascarea gustului neplăcut al bromurilor, se folosesc substanțe corective lichide, în general siropuri : de licviriție, de portocale, de cacao, de smeură, de acid citric, sau chiar siropul simplu. Formele medicamentoase solide, tabletele sau capsulele, avînd o mică suprafață de contact și pentru foarte scurt timp cu mucoasa bucală sînt mai puțin dezagreabile decît formele lichide, insuficient corectate cu sirop.

De asemenea, prepararea sub formă de tablete efervescente de polibromuri, care conțin acid citric și bicarbonat de sodiu sînt mult mai agreabile și ușor de administrat, în comparație cu celelalte moduri de prezentare a bromurilor.

Administrarea după masă a bromurilor, indiferent de forma sub care se prezintă preparatul respectiv, lichidă sau solidă, reduce mult din incidența și intensitatea iritației gastrice. De asemenea, ingerarea unei cantități de 150—200 ml apă o dată cu fiecare doză de bromuri reduce, pe de o parte, acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice, iar pe de alta diminuează sau chiar neutralizează acțiunea deshidratantă a bromurilor, care se produce prin mecanism osmotic.

Manifestările cutanate constituie unul dintre efectele secundare nedorite particulare, caracteristice bromurilor, dar nu cel mai frecvent ; se consideră că numai un sfert din totalul bolnavilor cu intoxicație bromică fac manifestări cutanate în cadrul tabloului clinic complex al bromismului. Ele se caracterizează prin apariția unor *erupții cutanate* de tip acneiform sau de tip nodos.

Acneea bromică poate evolua, în unele cazuri, ca o acnee vulgară, de care nu diferă cu nimic ; alteori, după un debut necaracteristic, se poate contura erupția bromică cu caracteristicile sale legate de localizare și de evoluție. Astfel, dermatita bromică apare ca o acnee vulgară, cu localizare predominantă la față și la pielea capului, unde interesează rădăcina firului de păr ; de aici se poate extinde la gît, brațe, torace, de obicei rămînînd în acest stadiu. Alteori evoluează spre leziuni pustuloase cu ulcerații care se vindecă cu destulă dificultate.

Bromodermita nodoasă constituie o formă particulară de dermită bromică, a cărei particularitate constă în localizarea predominantă sau exclusiv la membrele inferioare ; aceasta pretează la confuzii cu manifestări cutanate din cadrul stadiului terțiar al infecției luetice și chiar cu sarcomul pielii.

Alteori erupția bromică ia aspect pemfigoid, diagnosticul diferențial fiind tranșat de constatarea prezenței bromului în lichidul exsudativ al veziculelor. Mai rar localizarea erupției poate să fie la nivelul mucoaselor, dintre care cele mai afectate sînt mucoasa linguală și a palatului dur, la nivelul cărora se poate constata o erupție congestivă.

Mecanismul de producere a dermatitei bromice nu este cunoscut.

Afirmația că factorul cauzal îl reprezintă eliminarea iodului prin tegumente nu pare verosimilă, deoarece nu există un raport direct proporțional între concentrația sanguină a bromului și intensitatea modificărilor cutanate, pe de o parte și faptul că erupția bromică începe în stratul papilar al dermului și nu la nivelul glandelor sudoripare, care sînt interesate numai în mod secundar, pe de altă parte. Merită reținută, însă, constatarea, făcută în

Scanned with OKEN Scanner

urma observației clinice a acestor bolnavi, că incidența acneei bromice este mult mai mare la persoanele cu tendință la seboree.

Manifestările din partea mucoaselor sînt întîlnite, în general, însoțind pe cele cutanate. Prezența ionului de brom în secreția lacrimală, nazală, salivară, biliară și lactată explică participarea glandelor secretorii respective la instalarea tabloului clinic al intoxicației bromice. Astfel, eliminarea bromului prin secreția lacrimală face să crească simțitor cantitatea secreției glandelor lacrimale și, concomitent, se produce iritația chimică a mucoasei conjuctivale. Hipersecreția glandelor mucoasei nazale, rinofaringiene și traheale este responsabilă de vocea nazonată, răgușită și de tusea foarte supărătoare și care nu răspunde la tratamentele obișnuite, care, împreună cu hipersecreția lacrimală, dau aspectul de guturai sau răceală, ceea ce poate preta la confuzii de diagnostic.

Manifestările psihice reprezintă exagerarea acțiunii principale sedative a bromurilor, care apare mai ales în condițiile tratamentelor de lungă durată și cu doze mari. Ele variază foarte mult ca intensitate și formă de manifestare de la un individ la altul, variabilitatea răspunsului la bromuri fiind caracteristică acestui tip de medicație, atît în privința acțiunii principale (sedativă), cît și a efectelor secundare nedorite (exagerarea acțiunii deprimante centrale). Extinderea acțiunii deprimante și asupra altor centri și formațiuni nervoase, nefăcîndu-se într-o anumită succesiune, face posibilă apariția unor tulburări psihice dintre cele mai neobișnuite, care, deseori, creează mari dificultăți de diagnostic. Dintre acestea cele mai frecvent întîlnite sînt : *scăderea memoriei, a capacității de concentrare, a gîndirii, somnolență marcată,* care împiedică desfășurarea oricărei activități, *hiperemotivitate,* chiar cu *tulburarea afectivității, dezorientare.* În cazurile grave, alterarea funcțiilor psihice este mai accentuată, încît se produc *tulburări ale percepției* de tip iluzie (percepție cu obiect) sau de tip halucinații (percepție fără obiect), acestea fiind auditive sau vizuale, *tulburări maniacale* și se poate instala chiar *coma.* Probabil că predominarea tulburărilor psihice în cadrul simptomatologiei clinice a intoxicației cu brom a făcut ca unii autorii să definească acest tablou clinic prin denumirea de psihoză bromică.

Explorarea activității electrice a creierului a evidențiat unele modificări electroencefalografice interesante, atît sub aspect practic, cît și teoretic, contribuind la o mai bună înțelegere a modificărilor neuropsihice pe care le produc bromurile. Astfel, la bolnavii cu tulburări de tip confuzional, însoțite de disartrie, care corespund concentrațiilor mari de brom în sînge, se constată activitate difuză bradiritmică. Pe măsura scăderii intensității manifestărilor neuropsihice, respectiv proporțional cu scăderea concentrațiilor sanguine ale bromurilor, asistăm la virarea activității electrice spre frecvențe rapide, ajungînd la o activitate aproape exclusiv rapidă în imediata apropiere a momentului dispariției manifestărilor neuropsihice și a bromului din sînge. După eliminarea completă a bromului din organism, are loc reechilibrarea activității electrice a creierului, cu revenirea la normal a activității *alfa* și cu normalizarea procentului de unde *theta.*

Trebuie menționată și aici marea variabilitate individuală a modificărilor electroencefalografice induse de tratamentul cu bromuri, ca de altfel a tuturor

Scanned with OKEN Scanner

manifestărilor neuropsihice, a tabloului clinic și a modificărilor electrice ale activității cerebrale descrise anterior.

Manifestările neurologice sînt relativ frecvent întîlnite în practică, mai ales în cazurile în care se prelungește durata tratamentului cu bromuri ; de multe ori însă, ele pot trece nesesizate sau necorelate cu medicația bromică. Astfel, pot apărea *slăbiciune musculară* accentuată, *nesiguranță în mișcări* și *incoordonare motorie, tremurături ale mîinilor, buzelor și limbii, bradilalie, nesiguranță în mers.* Examenul clinic neurologic evidențiază, adesea, *modificări ale reflexelor cutanate abdominale* și ale celor *osteotendinoase.* Cercetarea lichidului cefalorahidian pune în evidență, deseori, existența unei *hipertensiuni lichidiene*, iar la examenul fundului de ochi se poate constata *edem papilar.*

Manifestările clinice pot îmbrăca diferite aspecte, mergînd de la intoxicația acută cu alcool, pînă la encefalită, tabes, paralizie generală, scleroză multiplă (leuconevraxită), tumori cerebrale. Acest polimorfism clinic neurologic poate preta, în multe situații, la confuzii diagnostice, cu atît mai mult, cu cît unii dintre bolnavii cu stări febrile, cu ateroscleroză, ca și cei cu stare de depresiune au o sensibilitate mai mare la bromuri, dînd procentul cel mai mare de accidente neuropsihice.

Mecanismul de producere a manifestărilor neurologice care pot apărea în cursul intoxicației cu bromuri este comun cu cel al tulburărilor psihice, și anume extinderea acțiunii bromului asupra diferitelor formațiuni nervoase centrale. Astfel dozele mari, în funcție de concentrația sanguină a bromului, pot afecta cerebelul (ceea ce explică apariția tulburărilor de echilibru și de mers, incoordonarea motorie) și chiar măduva spinării (cu tulburări ale reflexelor cutanate și chiar osteotendinoase).

Se consideră că în interpretarea oricăror manifestări nervoase sau psihice și înainte de a se pune diagnosticul, medicul trebuie să se gîndească, în primul rînd, la posibilitatea accidentelor medicamentoase, dat fiind capacitatea mare a unor substanțe de a acționa asupra sistemului nervos central, în special a celor deprimante ; dintre acestea, raționamentul medical trebuie să vizeze, întotdeauna, supradozarea bromurilor. În fața unor tulburări neuropsihice inexplicabile, este recomandabil a se cerceta concentrația sanguină a bromului, care în multe cazuri are valoare diagnostică deosebită.

Constatarea unei concentrații plasmatice de 9—12,5 mEq brom/l, ceea ce corespunde unei proporții de 75—100 mg brom/100 ml sînge, trebuie să sugereze existența intoxicației cu brom. Suprimarea tratamentului cu brom, a preparatelor polibromate sau a celor care în compoziția lor conțin, pe lîngă alte substanțe, și bromuri este obligatorie în aceste cazuri, concomitent cu administrarea de clorură de sodiu. Scăderea intensității manifestărilor neuropsihice și dispariția lor sînt factori care contribuie la lămurirea diagnosticului și la interpretarea corectă a polimorfismului neuropsihic, caracteristic tratamentelor îndelungate și cu doze mari de bromuri. Pentru lămurirea diagnosticului este necesar deseori a se face apel la cercetarea activității electrice a creierului, electroencefalograma putînd aduce date prețioase în acest sens.

Tratamentul intoxicației cu brom vizează, în principal, două obiective :

a) suprimarea administrării oricărui preparat pe bază de brom ;

b) grăbirea eliminării urinare a bromurilor.

Aceste obiective terapeutice se realizează prin :

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea de lichide, care trebuie să asigure o diureză superioară celei fiziologice, în vederea eliminării unor cantităţi mai mari de bromuri, şi să împiedice sau să corecteze pierderile de apă ; în acest sens, se recomandă ingerarea unei cantităţi de 4—5l/24 de ore.

Regimul alimentar hiperclorurat, care, atunci cînd nu este posibilă colaborarea cu bolnavul, se va administra prin gavaj gastric, folosindu-se pentru aceasta sonda Faucher. Pe lîngă aportul alimentar de clorură de sodiu, pe această cale se realizează combaterea stării de subnutriţie, care este prezentă în majoritatea intoxicaţiilor cronice cu brom. Cantitatea de clorură de sodiu care se administrează pe această cale este variabilă în funcţie de gradul intoxicaţiei, ea fiind în general de 6-12 g/24 de ore, în afara clorurii de sodiu care intră în componenţa alimentelor.

Administrarea de cloruri, care se poate face pe cale orală (clorura de amoniu) sau pe care parenterală (clorura de sodiu). Clorura de sodiu, utilă în multe cazuri şi comod de administrat — sub formă de soluţie clorurată izotonică în concentraţie de 9‰ —, nu poate fi folosită în cazul bolnavilor cu insuficienţă cardiacă sau al celor cu retenţie hidrosalină. În aceste cazuri se administrează clorura de amoniu, care s-a dovedit utilă chiar şi în afara decompensării cardiace. Dozele folosite sînt de 10-15 g/24 de ore, doza zilnică fiind repartizată în prize la intervale egale, de circa 3-4 ore.

Diureticele mercuriale, care sînt utile în cazurile în care există tendinţa la retenţie hidrosalină, mai ales cînd aceasta este de origine cardiovasculară sau hepatică. Acestea au în plus avantajul de a elimina, o dată cu bromul, şi mari cantităţi de apă, ceea ce ameliorează tabloul clinic al bolnavului.

Hemodializă, care este de un real folos în cazurile grave, cu concentraţii plasmatice de brom foarte crescute. Rinichiul artificial în aceste situaţii permite eliminarea rapidă a bromurilor şi amendarea tulburărilor clinice, în special a celor neuropsihice.

Reglementarea tranzitului intestinal cu ajutorul clismelor sau al purgativelor uleioase (de preferinţă uleiul de parafină), combaterea insomniei şi a stării de excitaţie (prin împachetări umede şi reci sau prin duşuri prelungite) contribuie la creşterea eficienţei terapeutice a măsurilor şi mijloacelor expuse anterior.

Restabilirea completă a bolnavului se face în decurs de 1—3 săptămîni ; ultimele care dispar sînt leziunile cutanate, care, uneori, necesită şi un tratament local.

În prezent, utilizarea terapeutică a bromurilor s-a redus foarte mult, ca urmare a îmbogăţirii arsenalului terapeutic cu substanţe neurosedative mult mai active şi grevate de efecte secundare nedorite mai puţin importante. Acestea sînt utile în stările de tensiune, hiperexcitabilitate nervoasă, nelinişte, în nevrozele în care perturbarea echilibrului dintre procesele de excitaţie şi inhibiţie corticale s-a produs prin predominanţa excitaţiei. Rareori mai sînt utilizate astăzi bromurile în tratamentul epilepsiei, acţiunea lor anticonvulsivantă fiind cu mult depăşită de cea a altor substanţe.

În cazul administrării bromurilor trebuie să se ţină seama de particularităţile metabolice ale ionului de brom şi de interrelaţiile dintre cei doi halogeni — clorul şi bromul. La bolnavii cu vărsături, diaree, anorexie, la cei care au fost supuşi timp îndelungat unui regim hipoclorurat, administrarea de

Scanned with OKEN Scanner

bromuri, chiar în doze terapeutice, poate produce accidente medicamentoase prin supradozare. De asemenea, la persoanele cu capacitate funcţională renală scăzută se poate produce intoxicaţia bromică, în condiţiile respectării corecte a posologiei, ca urmare a reducerii eliminării urinare a ionului de brom. La bolnavii cu diferite leziuni cutanate, administrarea bromurilor poate agrava tabloul clinic, putînd provoca şi alterări ale mucoasei aparatului respirator. Este recomandabil a se evita folosirea bromurilor la bolnavii cu diferite tulburări neuropsihice, atît timp cît nu s-a stabilit originea acestora şi nu a fost precizat diagnosticul.

Respectarea condiţiilor de administrare a bromurilor poate evita cea mai mare parte a accidentelor terapeutice pe care le produc sărurile acidului bromhidric. Astfel, cantităţile foarte mari de bromuri necesare bolnavilor cu stare de agitaţie creează posibilitatea apariţiei precoce a supradozării.

Durata tratamentului nu trebuie să se prelungească mai mult de 2—3 săptămîni, perioade mai mari decît aceasta necesitînd supraveghere medicală permanentă, în vederea sesizării apariţiei semnelor intoxicaţiei bromice.

Folosirea polibromurilor, a diferitelor amestecuri de bromuri are o oarecare justificare farmacodinamică, avînd în vedere că prin aceste asocieri se reduc, într-o anumită măsură, incidenţa şi gravitatea efectelor nedorite ale acestora. În plus, preparatele efervescente de polibromuri sînt mai agreabile decît comprimatele simple. Faptul că bromurile sînt hidrosolubile nu permite administrarea lor în caşete sau în pachete, deoarece îşi schimbă forma de agregare în contact cu aerul.

În Nomenclatorul Terapeutic al ţării noastre sînt incluse două preparate de bromuri : Bromosedin (amestec de bromură de sodiu, potasiu şi amoniu) — pentru administrare orală — şi Bromura de calciu — pentru administrare parenterală, intravenoasă.

Respectarea indicaţiilor clinice, a posologiei şi duratei tratamentului permite valorificarea acţiunii sedative centrale a bromurilor şi reducerea sau chiar evitarea efectelor secundare nedorite. Variabilitatea răspunsului individual la bromuri, ca şi la toate celelalte substanţe cu acţiune asupra sistemului nervos central trebuie avută întotdeauna în vedere, deoarece intensitatea şi durata acţiunii sînt în funcţie de tipul de sistem nervos, fapt care poate avea, după caz, consecinţe favorabile sau nefavorabile. Cunoaşterea acestor aspecte contribuie la o mai bună individualizare a tratamentului şi la valorificarea acţiunii neurosedative a bromurilor.

HIDRATUL DE CLORAL

Deşi are avantaje nete faţă de celelalte substanţe sedative şi hipnotice, hidratul de cloral nu este utilizat pe măsura valorii sale terapeutice. În doze de 1—2 g are acţiune sedativă, iar în doze de 2—3 g induce somnul. Caracteristic pentru această substanţă este instalarea rapidă a acţiunii, (aproximativ 15—20 de minute pentru cea sedativă şi circa o oră pentru acţiunea hipnotică) şi lipsa stării de excitaţie preliminară ; trezirea nu este însoţită de ameţeli, somnolenţă sau cefalee. Somnul este odihnitor, liniştit, însoţit de vise, bolnavul putînd fi trezit uşor ; prin caracteristicile sale, somnul indus prin cloralhidrat este foarte apropiat de somnul fiziologic.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbția digestivă bună, orală sau rectală, permite administrarea substanței pe cale orală (în poțiune sau în capsule) și intrarectală (în clismă sau în supozitoare).

În utilizarea terapeutică a hidratului de cloral, în vederea acțiunii sedative sau hipnotice se va ține seamă de efectul iritant local pe care îl exercită și de tulburările cardiorespiratorii pe care le poate produce, ca urmare a acțiunii deprimante pe care o exercită asupra centrilor bulbari ai respirației și circulației.

Manifestările digestive sînt cele mai importante efecte seundare nedorite pe care le produce, la doze de 1—3 g, cloralhidratul. Ele se caracterizează prin *grețuri, vărsături* apoase și alimentare, *senzație de arsuri epigastrice.*

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este de tip iritativ, atît substanța ca atare (tricloracetaldehida), cît și metaboliții săi (acidul tricloracetic, tricloretanolul) avînd marcată acțiune iritantă locală. Aceasta se exercită, atît asupra mucoasei gastroduodenale, în cazul administrării orale, cît și asupra mucoasei rectale, în cazul administrării intrarectale a hidratului de cloral ; chiar și asupra pielii, în aplicare locală, substanța are o puternică acțiune iritantă locală.

Pentru evitarea acțiunii iritante digestive, se recomandă administrarea cloralhidratului în concentrații slabe sau în asociere cu o substanță protectoare a mucoasei ; pentru mascarea gustului neplăcut (amărui arzător) și a mirosului caracteristic, se adaugă soluție eteroleică de mentă sau zahăr (fie sub formă de sirop simplu, fie cu julep gumos).

Preparatul Sirop de cloralhidrat conține, la 100 g :

Cloral hidrat	5 g
Apă distilată	5 ml
Sirop simplu	90 g
Soluție eteroleică de mentă	0,05 g

În această formulă, diluarea celor 5 g de cloralhidrat în 95 ml soluție apoasă reduce la minimum iritația digestivă, nemaifiind nevoie de introducerea unei substanțe protectoare a mucoasei gastrice. Soluția eteroleică de mentă are rol corectiv al gustului neplăcut și al mirosului caracteristic.

În vederea unei mai corecte individualizări a tratamentului cu această valoroasă substanță sedativă a sistemului nervos, se pot prescrie, în funcție de condițiile clinice și de efectul dorit, diferite formule magistrale, care să aibă în vedere, pe lîngă efectul principal dorit, și reducerea acțiunii iritante locale. Astfel :

Rp.

Cloralhidrat	5 g
Mucilagiu officinal de gumă arabică	
Sirop simplu	ā ā 30 g
Apă de mentă *ad*	150 ml

D. S. Intern, o lingură la 3—4 ore.

În această formulă, în locul siropului a fost introdus mucilagiul protector. Repartizarea dozei zilnice în mai multe prize permite prelungirea efectului sedativ pe tot timpul zilei, fără să scadă capacitatea de muncă.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru administrarea rectală, cloralhidratul se poate prescrie sub formă de clismă sau în supozitoare, asociat cu mucilagiu protector. Astfel :

Rp.
Hidrat de cloral 2—3 g
Mucilagiu officinal de gumă arabică 30 g
Apă distilată *ad* 50 ml
D. S. Extern, pentru o clismă

Fiind vorba de administrare rectală, nu a fost necesară adăugarea de sirop, mucilagiul avînd şi aici o acţiune protectoare asupra mucoasei rectale, reducînd acţiunea iritantă locală. Recomandată în general seara, pentru efectul hipnotic, această formulă poate fi prescrisă şi în timpul zilei la bolnavii la care se impune acţiunea sedativă (accesul de astm bronşic, starea de rău astmatic etc.).

Acţiunea iritantă locală produsă de cloralhidrat poate determina creşterea excitabilităţii şi motilităţii diferitelor segmente ale tubului digestiv, fapt care impune, în unele cazuri, asocierea unei substanţe care să neutralizeze hiperexcitabilitatea şi hipermotilitatea tubului digestiv. Exemplu :

Rp.
Hidrat de cloral 1 g
Extract de beladonă 0,01 g
Excipient *q.s.* pentru un supozitor
D.S. Extern, intrarectal, 1—2 supozitoare pe zi.

Introducerea în această prescripţie a extractului de beladonă este justificată de capacitatea acesteia de a reduce excitabilitatea şi motilitatea tubului digestiv, determinată de acţiunea iritantă locală a cloralhidratului. În plus, reduce secreţia bronşică şi, acţionînd ca bronhiolodilatator, participă, într-o oarecare măsură, la reducerea obstrucţiei bronşice din cadrul bronhopneumopatiilor cronice dispneizante, a astmului bronşic şi a bronşitelor cronice cu manifestări astmatiforme.

Manifestările cardiovasculare pot apărea la doze mari de cloralhidrat, în general la cele care depăşesc 4—5 g, folosite pentru acţiunea hipnotică. Se produce *scăderea presiunii sanguine* cu 10—30 mmHg, rareori depăşind aceste valori, interesînd aproape exclusiv presiunea sistolică, care, prin ea însăşi nu produce nici o tulburare subiectivă. Dacă însă scăderea tensională este accentuată, atunci bolnavii pot sesiza această modificare prin : ameţeli, cefalee, astenie, somnolenţă accentuată.

Mecanismul de producere a hipotensiunii arteriale este de tip central, ca urmare a acţiunii deprimante pe care o exercită hidratul de cloral asupra centrilor vasomotori bulbari.

La doze mari, toxice, de ordinul a 6—10 g, la acţiunea deprimantă bulbară se adaugă acţiunea toxică directă asupra miocardului ; aceasta din urmă se datoreşte halogenului din structura chimică a cloralhidratului, în genere fiind comună tuturor halogenilor acţiunea toxică asupra parenchimurilor, în cazul nostru predominînd cea asupra miocardului. În afara dozelor mari, folosirea cloralhidratului în doze sedativ-hipnotice moderate, care să nu depăşească 3 g pe zi, nu este grevată de efecte cardiotoxice ; este greşită părerea că

Scanned with OKEN Scanner

această substanță, chiar în doze mici, exercită acțiune toxică asupra aparatului cardiovascular. Poate că acest considerent este la baza reținerilor pe care le au mulți practicieni în recomandarea cloralhidratului în scop sedativ-hipnotic, reținere care nu se referă la valoarea terapeutică, ci la potențialul toxic cardiovascular (discutabil !) al substanței.

Manifestările respiratorii sînt rareori întîlnite în forma manifestă, în cele mai multe cazuri bolnavii avînd *bradipnee*. La doze mici, scăderea frecvenței respiratorii nu are repercusiuni asupra ventilației pulmonare, la doze mari, însă, la care de obicei se produc și tulburări cadiovasculare, bradicardia poate fi mult accentuată, ceea ce poate duce la *instalarea insuficienței respiratorii*, cu *cianoză* consecutivă.

Mecanismul producerii bradicardiei este tot de ordin central nervos, ca și scăderea tensională ; cloralhidratul exercită acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central, în mod particular asupra centrilor corticali ; acțiunea deprimantă asupra centrilor bulbari respiratori (ca și a celor vasomotori) constituie un efect deprimant central nespecific, care însoțește, în majoritatea cazurilor, deprimarea corticală consecutivă folosirii dozelor mari de substanțe deprimante centrale.

La scurt timp după metabolizarea cloralhidratului și după eliminarea sa urinară, frecvența respiratorie revine la normal, iar tulburările consecutive deprimării centrilor respiratori bulbari dispar o dată cu cele cadiovasculare.

Supradozarea acută se poate realiza, în general, la doze care depășesc 3 g ; cu toate că doza maximă permisă pentru o administrare este de 3 g și de 6 g în 24 de ore, este prudent a se recomanda doze moderate, care să nu depășească 3 g în 24 de ore. Aceasta, deoarece reactivitatea individuală este foarte diferită, citîndu-se, în literatură, cazuri mortale după administrarea a 4 g cloralhidrat o dată, în comparație cu doza de 18 g administrată intravenos, în scopul inducerii anesteziei generale care a fost foarte bine tolerată.

Intoxicația acută se caracterizează prin tulburări marcate de tip depresiv : cardiovascular (bradicardie și hipotensiune arterială), respirator (bradipnee), cortical (somnolență) și termic (hipotermie).

T r a t a m e n t u l constă în :

— *Evacuarea conținutului gastric*, pentru a îndepărta cantitățile de substanță care au rămas neabsorbite în stomac și porțiunea proximală a intestinului. Metoda cea mai bună, de altfel și singura, în vederea realizării acestui scop o constituie spălătura gastrică. Administrarea substanțelor vomitive care acționează stimulînd centrul bulbar al vomei rămîne fără rezultat, deoarece reflexul de vomă este inhibat de cloralhidrat.

Se pot folosi, pentru spălături gastrice, orice fel de lichid : apă, soluție de bicarbonat de sodiu, lapte etc.

— *Administrarea de analeptice*. Substanțele stimulante ale centrilor bulbari vasomotori și respiratori își găsesc aici indicația majoră, ele avînd capacitatea de a readuce la normal activitatea acestor centri, inhibată de cloralhidrat.

Se folosesc cu rezultate bune nicetamida (Niketamida, Coramina), bemegridul (Megimid), pretcamida (Micoren) în doze mari, preferabil pe cale parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile grave, mai ales la persoanele cu suferință cardiacă, insuficiența circulatorie (produsă prin deprimare vasomotorie bulbară și prin acțiune toxică directă asupra miocardului alterat) poate duce la moarte.

Supradozarea cronică este din ce în ce mai rar întîlnită astăzi, ca urmare a restrîngerii utilizării cloralhidratului, consecință a apariției substanțelor tranchilizante, neuroplegice, care au înlocuit, în cele mai multe din cazuri, cloralhidratul. Totuși, supradozarea cronică se poate realiza la persoanele care, prezentînd obișnuință față de substanță, iau doze din ce în ce mai mari. La un moment dat, se depășește capacitatea de detoxifiere a ficatului, fapt care are ca urmare apariția manifestărilor toxice (aceleași ca și în cazul intoxicației acute).

În vederea evitării intoxicației cronice, este recomandabil a se supraveghea bolnavul respectiv, pentru a putea depista, din timp, apariția obișnuinței ; după o perioadă de tratament, claralhidratul este bine să se înlocuiască cu o altă substanță cu acțiune sedativ-hipnotică. Suprimarea bruscă a administrării cloralhidratului poate produce o stare de excitație psihomotorie, uneori chiar delir, care, însă, dispare destul de repede.

Merită semnalat faptul că urina bolnavilor care urmează tratamentul cu cloralhidrat poate da rezultate fals-pozitive pentru glucoză, încît poate preta la interpretări eronate mai ales la bolnavii diabetici sau la cei cu tulburări ale metabolismului glucidic.

Utilizat cu mult discernămînt, hidratul de cloral este un sedativ al sistemului nervos central, util în tratamentul multor afecțiuni însoțite de stare de agitație sau anxietate, neinfluențînd practic, de loc funcția respiratorie sau circulatorie la doze de 1—3 g, fiind de un real folos în terapeutica generală.

SĂRURILE DE CALCIU

Indispensabil pentru procesele de excitație celulară, calciul intervine în transferul ionului de sodiu și potasiu prin membrana celulară. De echilibrul dintre ionul de calciu și cel de potasiu este legată excitabilitatea celulară (creșterea raportului Ca^{++} / K^{+} scăzînd, iar diminuarea raportului avînd acțiune de creștere a excitabilității) ; de asemenea, de echilibrul dintre acești ioni pare legată și buna funcționare a sistemului nervos central.

Dacă funcțiile fiziologice ale calciului sînt bine stabilite și cunoscute, în schimb, participarea sa în diferitele procese patologice și mai ales valoarea sa terapeutică, sînt foarte puțin cunoscute.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat că scăderea concentrației calciului ionizat (singura formă fiziologic activă) crește permeabilitatea celulară, pe cînd excesul de calciu are acțiune evidentă de scădere a permeabilității celulare și vasculare, prin densificarea membranelor. Scăderea permeabilității produsă de calciu este cu atît mai marcată, cu cît aceasta este mai crescută, în cursul diferitelor stări patologice. Experimental, pe animal, calciul s-a dovedit a avea acțiune antiinflamatoare, antialergică, sedativă asupra sistemului nervos central, antispastică asupra musculaturii netede intestinale, renale și a veziculei biliare, ca și asupra musculaturii aparatului bronho-bronșiolic (în special a mușchilor Reissessen).

Scanned with OKEN Scanner

Sărurile de calciu au fost mult timp folosite în terapeutica generală, în lipsa altei medicații mai active, în vederea împiedicării formării revărsatelor lichidiene, pentru suprimarea inflamației și edemelor de natură inflamatoare, în diferite stări alergice (edeme angioneurotice, urticare, astm, pleurezie etc.). Rezultatele — în general mediocre și de altfel greu de demonstrat — au fost interpretate ca fiind datorite acțiunii ionului de calciu de scădere a permeabilității membranei celulare și capilare. Celelalte acțiuni (antialergică, antiinflamatoare și antiexsudativă), sînt interpretate ca secundare modificărilor permeabilității de membrană.

Utilizarea terapeutică a sărurilor de calciu are la bază cîteva considerente de ordin fiziologic, fiziopatologic și farmacologic, și anume: acțiunea de relaxare a musculaturii netede (vasculară, urinară, biliară, intestinală), acțiunea asupra permeabilității membranei celulare și acțiunea asupra activității funcționale a sistemului nervos vegetativ. Cu toate că aceste acțiuni ale calciului sînt de intensitate mică, în comparație cu alte substanțe medicamentoase, sărurile de calciu sînt încă mult recomandate și folosite în terapeutică. Dintre preparatele de calciu, cea mai largă utilizare terapeutică o au clorura, gluconatul, lactatul și bromura de calciu.

Efectele secundare nedorite ale sărurilor de calciu sînt de intensitate diferită, dar — lucru foarte important în practică — ele pot fi evitate cu precauțiuni minime. Dintre acestea, mai frecvent întîlnite sînt: tulburările digestive, cardiovasculare și iritația locală produsă prin administrarea parenterală a sărurilor de calciu.

Tulburările digestive constituie efectele nedorite, cu incidența cea mai mare în cazul folosirii preparatelor administrate pe cale orală: clorura, lactatul și gluconatul de calciu. Ele se manifestă prin: *grețuri, vărsături, senzația de arsuri epigastrice, diminuarea apetitului* și uneori *vărsături,* care apar la scurt timp după administrarea preparatului respectiv; aceste tulburări sînt diferite, atît ca intensitate, cît și ca durată, în funcție de concentrația în calciu a produsului respectiv. Astfel, frecvența cea mai mare a manifestărilor digestive după clorura de calciu se datorește faptului că aceasta este sarea care conține concentrația cea mai mare de calciu (18% pentru administrare orală), în comparație cu lactatul, care conține 13%, și cu gluconatul, cu concentrație medie de 9%.

Mecanismul de producere a acestor efecte secundare nedorite este reprezentat de iritația directă exercitată de calciu asupra mucoasei gastro-duodeno-jejunale.

O dovadă a mecanismului iritativ în producerea manifestărilor digestive o constituie faptul că administrarea aceloraşi doze de calciu pe cale parenterală (i.m., i.v.) nu produce decît foarte rareori aceste tulburări.

În administrarea orală a sărurilor de calciu trebuie să se țină seama de acțiunea iritantă asupra mucoasei digestive și să se caute reducerea, pe cît posibil, a acestei acțiuni, prin administrarea preparatului respectiv după masă. În cazul clorurii de calciu, acest mod de administrare nu este totdeauna suficient (uneori poate produce chiar vărsături alimentare); pentru aceasta este necesară folosirea unui vehicul lichid, care să diminueze iritația gastrointestinală. În acest sens, se recomandă ceaiul, în care se va dilua cantitatea nece-

Scanned with OKEN Scanner

sară de clorură de calciu, diluarea fiecărei doze în 100—150 ml ceai fiind capabilă să suprime complet acțiunea iritantă digestivă.

Pentru gluconatul de calciu, concentrația scăzută în calciu constituie, pe de o parte, un dezavantaj în utilizarea terapeutică, iar pe de alta are avantajul acțiunii iritante digestive minime. Folosirea granulelor care conțin 50 g gluconat de calciu la 100 g de excipient zaharat este foarte indicată, deoarece astfel se realizează diluarea substanței active de cel puțin două ori.

În afara administrării după masă, gluconatul nu necesită precauții speciale.

Cu toate că lactatul de calciu se caracterizează printr-o concentrație mai mare de calciu decît gluconatul, iritația digestivă pe care o produce nu este mai marcată decît a acestuia. Administrarea dozei zilnice de 3—4 g, repartizată în 3—4 prize, este bine suportată de bolnavi, dacă fiecare priză este precedată de ingerarea unor mici cantități de alimente.

Administrarea calciului pe cale orală trebuie să se facă împreună cu un agent acidifiant (acid clorhidric, clorură de amoniu), avînd în vedere faptul că absorbția este crescută în mediul acid (jejun și prima porțiune a ileonului).

Tulburările cardiovasculare, apar mai ales în cazurile folosirii căii parenterale în administrarea preparatelor de calciu. Faptul că incidența cea mai mare a manifestărilor cardiovasculare se constată după administrarea intravenoasă a sărurilor de calciu se explică prin introducerea, direct în circulația generală, a întregii cantități de calciu pe care o conține preparatul respectiv. La început se constată : *scăderea frecvenței cardiace, tulburări de ritm,* în special avînd ca punct de plecare nodul sinuzal — *aritmie sinuzală* — și *tulburări de conducere atrioventriculară.* Este foarte probabil ca aceste tulburări ale frecvenței și ritmului cardiac să fie produse prin mecanism vegetativ, și anume stimularea parasimpaticului, aceste manifestări fiind de tip parasimpaticotonic. Merită semnalată particularitatea rolului fiziologic al calciului și anume în general parasimpaticotonia se însoțește de creșterea concentrației de K^+, iar simpaticotonia de creșterea ionului de Ca^{++} (în mod normal există un antagonism între ionul de calciu, care scade excitabilitatea celulară, și ionul de potasiu, care o crește). În cazul folosirii dozelor mari, calciul accentuează tulburările de ritm, inducînd apariția disocierii atrioventriculare, extrasistolelor ventriculare, tulburări care pot să ducă la oprirea inimii.

Manifestările cardiace apar la doze mult mai mici de calciu, în cazul în care bolnavul a primit în prealabil un preparat tonicardiac digitalic. Excesul de calciu realizat prin administrarea de săruri de calciu pe cale orală sau parenterală, în timpul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci, favorizează creșterea excitabilității miocardice.

Toate tulburările cardiovasculare pot fi evitate prin administrarea lentă a preparatelor de calciu, pe cale intravenoasă (în special a clorurii, dată fiind concentrația mare de calciu a acesteia), cu un ritm de 1-2 ml/min. În acest mod, va fi mult mai puțin marcată și senzația de căldură intensă pe care bolnavii o percep, fie în anumite teritorii (limbă, organe genitale, față etc.), fie generalizată, ca urmare a acțiunii vasodilatatorii de tip musculotrop pe care o exercită ionul de calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea iritantă locală se exercită asupra masei musculare şi a ţesuturilor învecinate, în cazul administrării intramusculare, sau asupra endovenei, în cazul utilizării căii intravenoase.

Clorura, bromura şi gluconatul au importantă acţiune iritantă locală, intensitatea mare a efectului iritant constituind factorul important pentru care primele două preparate se administrează exclusiv intravenos, gluconatul putîndu-se administra şi pe cale intramusculară.

Şi aici, ca şi în cazul acţiunii iritante digestive, concentraţia în calciu a de 10%, cu excepţia clorurii care se prepară şi în concentraţie de 20%) este preparatului (şi nu a soluţiei injectabile, care la toate sărurile de calciu este cea responsabilă de iritaţie locală.

Acţiunea iritantă locală se traduce, pe plan clinic, prin *dureri în locul de injectare* a substanţei, dureri care diminuează progresiv şi dispar complet în cîteva zile, uneori *impotenţă funcţională a membrului inferior respectiv* (în cazul administrării intragluteale a substanţei). La copii se pot produce procese inflamatoare locale, care evoluează cu flegmon şi chiar abcese la locul de injectare.

Iritaţia endovenei este evidentă în cadrul administrării repetate a preparatelor de calciu în acelaşi teritoriu venos. Pe lîngă senzaţia marcată de căldură pe care o percep bolnavii, în timpul introducerii substanţei bolnavii se plîng, uneori, de *senzaţia de arsură pe traiectul venei*, care poate dura încă un timp după injectare. Senzaţia de căldură, aşa de supărătoare pentru bolnav, obligă la introducerea lentă a substanţei, fapt care are ca urmare reducerea acţiunii iritante asupra endovenei.

Injectarea paravenos a sărurilor de calciu determină o iritaţie locală puternică, un proces inflamator acut, localizat în regiunea respectivă, manifestat prin dureri locale intense, tumefiere, hiperemie şi creşterea temperaturii locale. Uneori iritaţia este atît de puternică, încît poate provoca necroza ţesuturilor învecinate.

Pentru evitarea acţiunii iritante locale a preparatelor de calciu este recomandabil a se administra lent substanţa respectivă ; această precauţie are şi avantajul că reduce riscul creşterii bruşte a excitabilităţii cardiace, care poate avea ca urmare oprirea inimii (injectarea rapidă a conţinutului unei fiole de 10 ml din soluţia 10 sau 20% = 1—2 g substanţă activă, ceea ce corespunde la 0,25—0,50 g de calciu poate provoca tulburări grave de ritm, ce pot evolua pînă la oprirea inimii). Schimbarea locului de injectare şi a venei reduce şi mai mult iritaţia peretelui venos.

Se va avea grijă să se evite administrarea paravenoasă a oricărui preparat de calciu. În cazul în care s-a introdus o cantitate de substanţă paravenos, se va face blocaj local cu procaină, soluţii în concentraţii de 0,75—1% cît mai precoce, pentru reducerea durerilor şi evitarea producerii inflamaţiei locale. Este utilă şi administrarea locală de hialuronidază (Hiason), care, prin funcţia sa de factor de permeabilitate, favorizează resorbţia sării de calciu introdusă în ţesuturile învecinate.

La copii, gluconatul de calciu — care la adult se administrează atît pe cale intravenoasă, cît şi intramusculară, dată fiind tendinţa acestora de a face flegmoane şi abcese la locul de injectare — se va folosi numai pe calea intravenoasă, cînd aportul oral nu este suficient.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea iritantă a soluțiilor injectabile de calciu este minimă, dacă se respectă indicațiile de administrare : clorura exclusiv intravenos iar la copii gluconatul se va injecta numai intravenos.

În cazul folosirii bromurii de calciu este prudent să se aibă în vedere, pe lîngă accidentele terapeutice produse de calciu, cele induse de brom (hipersensibilizare individuală, iritații ale mucoaselor nazale, bucale, conjunctivale și cele cutanate ; vezi capitolul „Bromuri").

Valoarea terapeutică a sărurilor de calciu este redusă ; singura indicație clinică, perfect justificată și indispensabilă, o constituie stările de hipocalcemie și decalcifierile, situații în care calciterapia are valoare substitutivă. Interpretarea administrării calciului în sindroamele hemoragipare în scop hemostatic, drept medicație substitutivă, este eronată (calciul se găsește totdeauna în sînge în cantități suficiente pentru procesul de coagulare) ; în aceste cazuri, favorizarea coagulării nu se datorește aportului de calciu, ci, probabil, acțiunii clorurii de calciu de a favoriza aglutinarea trombocitelor.

În toate celelalte situații patologice (stările inflamatoare, alergice etc.), terapia calcică constituie o medicație adjuvantă, a cărei eficacitate nu este dovedită însă.

SULFATUL DE MAGNEZIU

Mult folosit înainte, în special pentru acțiunea anticonvulsivantă în eclampsie, tetanos, encefalopatia hipertensivă, sulfatul de magneziu este din ce în ce mai puțin utilizat în terapeutica modernă. Rațiunea utilizării sale largi constă în acțiunea vasodilatatoare (prin mecanism musculotrop) și cea sedativă asupra sistemului nervos central, acțiuni depășite actualmente de substanțe vasodilatatoare mult mai active și de gama întreagă de substanțe cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central.

Efectele secundare nedorite ale sulfatului de magneziu reprezintă exagerarea acțiunii deprimante nervoase și a vasodilatației. Ele apar numai în urma administrării parenterale a substanței, deoarece pe cale digestivă absorbția intestinală este redusă.

Tulburările nervoase pe care le poate produce administrarea de sulfat de magneziu pe cale parenterală sînt de tip deprimant ; acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central se exercită în mod neselectiv, fiind interesate, în mod practic, toate segmentele acestuia. Introducerea rapidă în circulația generală a unei cantități mari sau a unor concentrații mari de sulfat de magneziu poate să ducă la *pierderea cunoștinței, paralizia respirației, scăderea presiunii arteriale*. Sensibilitatea mare a centrilor vitali bulbari față de ionul de magneziu a redus mult utilizarea acestuia, ca sedativ central, la aceasta contribuind și apariția, în ultimii ani, a unor substanțe deprimante centrale, dar care influențează puțin sau de loc (la dozele folosite curent) activitatea centrilor bulbari. Sulfatul de magneziu mai are dezavantajul că produce tulburări ale conducerii periferice nervoase care pot să ajungă pînă la dispariția reflexelor.

Atît inhibiția centrală, cît și tulburările de conducere periferică induse de ionul de magneziu sînt anihilate de calciu. Este foarte probabil vorba de capacitatea ionului de calciu de a disloca ionul de magneziu de pe suprafața

Scanned with OKEN Scanner

celulelor nervoase. Cu toate că la doze mici efectele calciului și magneziului asupra sistemului nervos central și periferic sînt asemănătoare, la doze mari calciul se comportă ca un antagonist al magneziului.

Tulburările cardiovasculare apărute ca manifestări toxice ale sulfatului de magneziu administrat pe cale generală sînt: *senzația de căldură intensă, transpirațiile abundente, scăderea valorilor tensionale.* Dacă transpirațiile și senzația de căldură sînt lipsite de gravitate, în schimb hipotensiunea arterială poate constitui sursa unor tulburări mai mari decît ea însăși. Din fericire, însă, chiar în cazurile în care scăderea tensiunii a fost evidentă, presiunea sanguină revine la valori normale după 10—15 minute.

Scăderea presiunii arteriale recunoaște un mecanism complex de producere la care participă cel puțin trei factori: acțiunea directă asupra musculaturii netede vasculare, îngreuiarea sau chiar suprimarea transmiterii influxului nervos la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici și deprimarea vasomotorie centrală.

Hipotensiunea este mai marcată la persoanele normotensive decît la cele cu hipertensiune arterială, sensibilitatea centrilor vasomotori și a fibrelor musculare netede vasculare față de ionul de magneziu fiind, probabil, mult mai mică la hipertensivi decît la persoanele normale.

În utilizarea terapeutică a sulfatului de magneziu, indiferent de indicația clinică, trebuie să se aibă totdeauna în vedere posibilitatea deprimării centrilor bulbari, cu producerea insuficienței respiratorii acute de origine centrală.

O dată instalată, paralizia respiratorie impune un tratament de urgență, deoarece bolnavul poate să-și piardă viața foarte repede. Prima manevră indicată în acest caz este constituită de respirația artificială și administrarea de oxigen pe cale inhalatorie, pînă la administrarea unui preparat de calciu; dat fiind caracterul de urgență extremă a acestui accident terapeutic, se va folosi calea intravenoasă. Calciul, în aceste cazuri, are valoare de medicație antidot, fiind capabil să redea cunoștința bolnavului și să normalizeze respirația.

Pentru evitarea acestui accident grav terapeutic, este recomandabil să se urmărească, pe parcursul tratamentului cu sulfat de magneziu pe cale generală, evoluția reflexelor osteotendinoase, care au valoarea de simptom-semnal al supradozării.

Atunci cînd se administrează sulfat de magneziu pe cale intravenoasă, este obligatoriu ca persoana care efectuează tratamentul să aibă pregătită o fiolă de calciu (clorat, gluconat), pentru a putea fi injectată intravenos, imediat ce s-a instalat paralizia respirației.

Cu toate că pe cale generală și în general pe cale intravenoasă sulfatul de magneziu este relativ puțin utilizat (edemul cerebral, colica saturnină, intoxicațiile cu substanțe parasimpaticomimetice) și accidentele terapeutice în forma gravă sînt ca atare mai rar întîlnite, ele trebuie cunoscute și, totdeauna, prevăzute.

În terapeutica generală este preferabilă administrarea sulfatului de magneziu pe cale intramusculară, cale care conferă o serie de avantaje:

— toleranța locală bună, chiar superioară celei intravenoase;
— rezorbția treptată a substanței și durata de acțiune prelungită;
— intensitatea moderată a acțiunii vasodilatatorii și sedative.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele zilnice de 2—6 g trebuie repartizate în 1—3 prize, la interval de 6—8 ore. Cu toate că în urma administrării intravenoase durata acțiunii este de 30 de minute și după administrarea intramusculară de 60—90 de minute, distanțarea la interval atît de mare urmărește și — în cea mai mare parte — reușește, evitarea accidentelor respiratorii grave.

Problema accidentelor terapeutice grave se pune însă cu cea mai mare acuitate în obstetrică, unde sulfatul de magneziu constituie unul dintre medicamentele nelipsite din sala de naștere, pentru acțiunea sa relaxantă asupra fibrei musculare uterine.

În rest, administrarea pe cale orală a sulfatului de magneziu pentru acțiunea locală (stimularea peristaltismului intestinal, relaxarea sfincterului Oddi etc.), este numai rareori cauză a unor efecte nedorite ca urmare a lipsei de resorbție sau a resorbției reduse a magneziului. În cazul obstacolelor situate pe tractul digestiv sau al iritațiilor mucoasei intestinale, resorbția unor cantități importante de magneziu poate produce efecte deprimante asupra sistemului nervos central ; dintre acestea, mai frecvent pot fi întîlnite : apatia, somnolența și indiferența față de problemele din jurul bolnavului. Aceeași prudență se impune și în situația în care sulfatul de magneziu se administrează intrarectal în clismă *goutte à goute*, în vederea acțiunii sale generale (în special pentru reducerea edemului cerebral) cînd prin resorbția masivă se poate produce inhibarea centrilor respiratori.

BARBITURICE

Cu toate că, în urma progreselor înregistrate de chimia de sinteză, numărul substanțelor cu acțiune hipnotică a crescut foarte mult, derivații barbiturici se bucură încă de o largă utilizare terapeutică. Acest atribut este conferit, pe de o parte, de acțiunea lor puternic deprimantă asupra sistemului nervos central și, pe de alta, de toxicitatea relativ redusă în cazul dozelor folosite curent în practică.

Barbituricele au capacitatea de a induce un somn asemănător celui fiziologic, căruia îi favorizează instalarea și îi sporesc profunzimea și durata, ceea ce reprezintă consecința deprimării unor centri corticali și subcorticali.

Înregistrările electroencefalografice efectuate în timpul somnului fiziologic și în al celui indus prin barbiturice evidențiază dezvoltarea unei activități electrice asemănătoare : inițial apariția de frecvențe rapide, în perioadele de adormire, și apoi substituirea acestora prin activități lente, paralel cu aprofundarea somnului. În cazul unor doze mari, majoritatea substanțelor barbiturice, ca și toate celelalte hipnotice de altfel, au acțiune narcotică, iar în doze mici, acțiune sedativă. Ca urmare a acțiunii deprimante centrale, multe dintre acestea exercită și efecte anticonvulsivante, antiepileptice și antispastice. Barbituricele potențează acțiunea tuturor substanțelor cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (tranchilizante, sedative, analgezice, narcotice etc.), iar la rîndul lor sînt potențate, în ceea ce privește efectul hipnotic, de către neuroplegice și tranchilizante.

Cu toate că există un mare număr de derivați barbiturici, numai puțini se bucură de o utilizare terapeutică largă ; dintre aceștia cei mai folosiți în

Scanned with OKEN Scanner

practică sînt barbitalul (Veronal) şi derivaţii săi (fenobarbitalul, ciclobarbitalul şi amitalul), precum şi derivaţii tiobarbiturici.

Caracteristicile farmacodinamice ale barbituricelor sînt în general aceleaşi pentru toţi reprezentanţii acestei clase ; deosebirile între diferiţii derivaţi constau în rapiditatea cu care se instalează acţiunea şi durata acesteia, factori care condiţionează şi utilizarea terapeutică. Din acest punct de vedere se deosebesc :

— barbiturice cu durată de acţiune foarte scurtă, de ordinul a 30—60 de minute (hexobarbital, tiopental etc.), care se administrează pe cale intravenoasă, în vederea inducerii anesteziei generale ;

— barbiturice cu durată scurtă, de 1—2 pînă la 3 ore (Ciclobarbital) ;

— cu durată lungă, de 3—5 ore [amobarbital (Amital, Dormital)] ;

— cu durata foarte lungă, de ordinul a 6 pînă la 9 ore [barbital (Veronal), fenobarbital (Luminal)].

Derivaţii din prima categorie sînt utilizaţi exclusiv în chirurgie şi specialităţile înrudite pentru inducerea anesteziei generale, în timp ce toate celelalte substanţe sînt folosite ca hipnotice, sedative sau anticonvulsivante, efecte care diferă în funcţie de doză. Numai acestea din urmă fac obiectul expunerii de faţă, deoarece, prin larga lor utilizare terapeutică şi prin relativ uşoara procurare, pretează cel mai frecvent la apariţia accidentelor terapeutice ; în plus, faptul că barbituricele cu durată foarte scurtă sînt administrate exclusiv în condiţii de spital, de către personal calificat, reduce mult riscul unor grave accidente cu această medicaţie.

Cîteva caracteristici farmacodinamice definesc acţiunea substanţelor barbiturice, atît sub raportul efectelor dorite, cît şi al celor nedorite, dintre care cele mai importante sînt :

— acţiunea predominantă se exercită la nivelul scoarţei cerebrale şi asupra sistemului activator reticulat, în timp ce centrii bulbari circulatori şi respiratori sînt cei mai puţin sensibili ;

— la doze mici şi medii, respectiv cele care produc acţiunile sedativă sau hipnotică, aceşti derivaţi nu produc analgezie, iar în cazurile în care durerea este de intensitate mare, administrarea lor poate fi urmată de o stare de excitaţie ; asocierea cu substanţe analgezice este deosebit de utilă în aceste situaţii ;

— toxicitatea — atît cea acută, cît şi cea cronică — este redusă. Există şi aici, ca şi în cazul tuturor celorlalte substanţe care acţionează asupra sistemului nervos central, un mare grad de variabilitate a răspunsului individual la dozele care depăşesc pe cele terapeutice. Astfel, s-au citat cazuri mortale la doze de 3 g şi lipsa manifestărilor toxice grave după ingerarea unor cantităţi de 10 g substanţă activă. Se consideră însă că dozele care depăşesc de 15—20 de ori pe cele terapeutice sînt responsabile de intoxicaţii grave.

Dacă intoxicaţiile acute intenţionale sau accidentale — care nu fac obiectul lucrării de faţă — se realizează numai în condiţiile administrării unor cantităţi foarte mari de substanţă şi în timp scurt, ceea ce depăşeşte capacitatea organismului de metabolizare şi inactivare a acesteia, în schimb în utilizarea cronică pot apărea manifestări toxice la doze care nu depăşesc cu mult pe cele terapeutice. Metabolizarea hepatică insuficientă, ca şi tulburarea eliminării urinare a substanţelor barbiturice creează condiţii de realizare a

Scanned with OKEN Scanner

supradozării, deoarece dozele repetate pot duce la acumulări, însoțite de manifestări toxice.

Spre deosebire de majoritatea substanțelor medicamentoase folosite în terapeutică, substanțele barbiturice se caracterizează printr-o toleranță locală (digestivă sau parenterală) și generală foarte bună, efectele nedorite cele mai importante fiind reprezentate de posibilitatea instalării toxicomaniei și, respectiv, a sindromului de abstinență. Celelalte accidente terapeutice — respiratorii, hepatice, renale, cardiovasculare, alergice, idiosincrasice și digestive — sînt de mică importanță în raport cu pericolul obișnuinței și al toxicomaniei.

Obișnuința se caracterizează prin scăderea acțiunii hipnotice, fără însă ca doza toxică letală să fie crescută. După utilizarea unui derivat barbituric timp de 1—2 săptămîni, folosirea aceloraşi doze de substanță nu mai este capabilă să inducă somnul cu acea durată sau profunzime ca la începutul tratamentului ; funcțiile senzitivomotorii și mintale sînt mai puțin influențate. Pentru obținerea aceluiași efect, sub raportul intensității și al duratei, bolnavii sînt tentați să mărească doza, ajungînd pînă la 1—2 g/zi.

Trebuie menționat faptul că dacă obișnuința interesează efectele sedative și pe cele hipnotice, în schimb bolnavul își păstrează sensibilitatea la acțiunea toxică a substanței barbiturice respective. După administrări repetate și prelungite se instalează obișnuința și, uneori, chiar manifestări de *toxicomanie ;* aceasta se traduce prin dorința de a lua continuu medicamentul, creșterea dozei și prin realizarea dependenței fizice și psihice față de substanță. În acest stadiu, preocuparea de a obține substanța, în vederea continuării administrării, devine unul dintre sensurile activității toxicomanului. Din acest punct de vedere se consideră că toxicomania în cazul barbituricelor este mai gravă decît aceea prin morfină și opiacee, deoarece alterările mintale, emotive și neurologice pe care le produce sînt cu mult mai importante, iar suprimarea administrării substanței creează diferite situații grave și periculoase.

Dacă se folosesc doze terapeutice mici, chiar administrate timp de mai mulți ani, nu apar manifestări toxice, obișnuință sau dependență.

Cu toate că în aparență este de mică importanță, în practică însă este de un real folos cunoașterea căilor prin care se realizează obișnuința și, mai ales, toxicomania barbiturică, deoarece pot fi evitate în cea mai mare parte. Dintre acestea mai importante sînt :

— Folosirea zilnică, în cantități mari și timp îndelungat (luni sau ani) a substanțelor barbiturice, în scopul combaterii insomniilor și a stării de anxietate. Instalarea în mod progresiv a obișnuinței față de acțiunea sedativ-hipnotică constituie factorul determinant în creșterea dozelor. Suprimarea pentru un timp, chiar foarte scurt, a administrării substanței barbiturice respective duce la apariția tulburărilor de abstinență, care sînt atît de neplăcute pentru bolnav, încît acesta preferă mai degrabă o intoxicație acută și, ca urmare, ingerează cantități progresiv mai mari, în timp scurt. Din proprie inițiativă sau sfătuiți de cei din anturaj, bolnavii recurg la stimulente nervoase, de tip amfetaminic, pentru combaterea stării de deprimare nervos-centrală pe care o induce substanța barbiturică. Hiperexcibilitatea nervoasă și insomnia, secundare stimulării amfetaminice, determină reîntoarcerea la barbiturice, în doze mult mai mari, ceea ce are drept consecință crearea unui cerc vicios, din care bolnavii pot fi scoși numai cu foarte mare greutate.

Scanned with OKEN Scanner

— Utilizarea substanţelor barbiturice de către etilicii cronici, în vederea suprimării tremurăturilor şi stării de nervozitate. Cu această ocazie, ei constată că pe această cale pot realiza aceleaşi efecte ca şi prin consumul de alcool, ceea ce poate determina, în unele cazuri, abandonarea acestuia şi folosirea exclusivă a barbituricelor sau, din contră, folosirea asociată a acestor două feluri de substanţe cu potenţial toxicogen.

— Apelarea la barbiturice pentru a evita tulburările de abstinenţă, în cazurile în care morfinomanii nu pot să-şi procure toxicul respectiv, poate constitui punctul de plecare a instalării unei duble intoxicaţii — morfinice şi barbiturice ; aceasta cu atît mai mult, cu cît ambele substanţe trebuie luate după aceea în continuare, în scopul evitării simptomelor date de suprimarea administrării lor.

Manifestările clinice ale intoxicaţiei cronice cu barbiturice sînt în special de ordin neuropsihic, celelalte manifestări — digestive, cutanate etc. — fiind de mică importanţă.

Manifestările psihice cel mai frecvent întîlnite în cadrul tabloului clinic al toxicomaniei barbiturice sînt : scăderea capacităţii de înţelegere, a gîndirii, judecăţii şi raţionamentului, a memoriei, reducerea însemnată a capacităţii de concentrare. Pe măsură ce aceste modificări psihice devin mai evidente, se produce exagerarea trăsăturilor fundamentale ale personalităţii, bolnavii devenind tot mai irascibili, cu labilitate emotivă accentuată, plîngînd şi rîzînd fără motiv. În cazurile grave, tabloul clinic poate îmbrăca aspectul unei psihoze acute toxice, caracterizată prin : iluzii şi halucinaţii vizuale, stare confuzională, delir sistematizat halucinator, tentative de sinucidere.

Tulburările neurologice sînt caracteristice acestei intoxicaţii, prin polimorfismul manifestărilor clinice subiective şi obiective ; ele se traduc prin dificultate în vorbire, tremurături ale extremităţilor, ameţeli, hipotonie, în special a membrelor superioare, tulburări de vedere (diplopie, scăderea acuităţii vizuale). Examenul obiectiv evidenţiază importante modificări ale reflexelor cutanate şi osteotendinoase, dintre care cele mai frecvente sînt : apariţia, de obicei unilaterală, a semnului Babinski, clonusul piciorului, strabism, nistagmus.

Mecanismul de producere a acestor tulburări neurologice este complex. Pe lîngă acţiunea asupra formaţiei reticulate, acţiune responsabilă de instalarea somnului, tratamentul cu doze mari şi pe o perioadă de timp îndelungată produce inhibiţia reversibilă a diferitelor structuri centrale, ca de exemplu : calea piramidală, nucleii vestibulari, nucleii oculomotori şi căile cerebeloase.

Manifestările respiratorii sînt relativ frecvent întîlnite în practică, însă numai rareori ele sînt atît de importante, încît să necesite modificarea posologiei sau suprimarea administrării substanţei barbiturice respective.

Acţiunea inhibitoare pe care barbituricele, ca de altfel toate substanţele hipnotice, o exercită asupra centrilor respiratori este direct proporţională cu cantitatea lor. Din acest punct de vedere trebuie menţionat faptul că deprimarea respiratorie constituie pericolul principal în intoxicaţia cu substanţe barbiturice, accidentul terapeutic, poate, cel mai neplăcut în timpul anesteziei generale cu aceşti derivaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibarea funcției respiratorii se caracterizează prin scăderea profunzimii respirației, ceea ce are ca urmare diminuarea volumului respirator pe minut cu circa 10% față de valorile inițiale, atunci cînd se folosesc doze terapeutice de 100—200 mg/zi. Este interesant de semnalat faptul că, în comparație cu morfina și cu opiaceele, barbituricele exercită o acțiune deprimantă respiratorie mai mică cu 50 pînă la 100%; astfel, la doze de 0,2 g pentobarbital scăderea volumului respirator pe minut este de 10%, față de 20% cît se constată după administrarea unei doze de 15 mg morfină.

Tulburarea funcției respiratorii are, pe lîngă componenta centrală — deprimarea centrilor respiratori — și una periferică, și anume edemul pulmonar sau congestia pulmonară; acestea pot fi produse de unii derivați barbiturici, mai ales de cei tiobarbiturici în administrarea intravenoasă.

Substanțele barbiturice produc scăderea sensibilității centrului respirator față de excitantul său fiziologic — bioxidul de carbon. Răspunsurile reflexe normale față de stimulii hipoxici și față de cei proprioceptivi vagopulmonari, cu suprimarea sensibilității centrului respirator dată de bioxidul de carbon, fac posibilă mascarea unei inhibiții grave a funcției respiratorii, produsă de barbiturice în timpul respirației asistate.

Administrarea de oxigen în această fază poate avea consecințe negative, ca urmare a suprimării anoxiei — factorul cel mai important în stimularea respirației —, cu oprirea respirației și moartea bolnavului. La creșterea procentului deceselor din timpul anesteziei generale cu barbiturice participă, în măsură egală, scăderea presiunii oxigenului și creșterea presiunii bioxidului de carbon în aerul inspirat.

Administrarea de oxigen pur sub presiune în timpul anesteziei cu barbiturice poate produce inhibarea respirației, care poate evolua pînă la suprimarea sa prin mecanism reflex proprioceptiv, ale cărui căi de transmitere sînt reprezentate de nervii vagi. Valoarea practică a acestei constatări rezidă în contraindicarea anesteziei cu barbiturice la bolnavii cu astm bronșic și la cei cu scleroemfizem, la care presiunea parțială a oxigenului din sînge este scăzută, iar cea a bioxidului de carbon este crescută mult.

Deprimarea respiratorie produsă de barbiturice poate fi evitată prin administrarea de substanțe parasimpaticolitice sau prin excitante ale centrilor respiratori bulbari. Prima categorie de substanțe are valoare limitată, deoarece mecanismul vagal are o importanță relativ redusă în producerea inhibiției funcției respiratorii; din această cauză, scopolamina și atropina — substanțele vagolitice cele mai frecvent utilizate în anesteziologie — sînt inferioare din acest punct de vedere aminelor de trezire — Mégimide-ului, pentetrazolului —, substanțe analeptice mult folosite în cazurile de intoxicație gravă cu barbiturice.

Spre deosebire de morfină și de opiacee, derivații barbiturici nu deprimă activitatea centrului tusei, deci nu pot fi utilizați ca substanțe antitusive. Această caracteristică farmacodinamică permite păstrarea reflexului de tuse în timpul intoxicațiilor grave cu derivați barbiturici, ceea ce contribuie, într-o anumită măsură, la scăderea gravității intoxicației cu aceste substanțe, comparativ cu cea produsă de opiacee.

În vederea evitării deprimării funcției respiratorii, este recomandabil a nu se administra substanțe barbiturice la bolnavii cu insuficiență respiratorie,

Scanned with OKEN Scanner

în special de origine pulmonară (scleroemfizemul pulmonar, astmul bronșic și, în general, toate bronhopneumopatiile cronice).

Tulburările funcționale hepatice, mult discutate în literatura de specialitate, constituie un tip particular de efecte nedorite ale medicației barbiturice, ca o consecință a rolului important pe care îl joacă ficatul în metabolismul tuturor substanțelor din această clasă.

Cercetări experimentale, efectuate pe animale, și studii clinice au demonstrat lipsa de nocivitate a barbituricelor asupra funcției sau structurii hepatice normale ; dozele mari, administrate zilnic, timp îndelungat, la animalele de experiență, ca și utilizarea cronică de substanțe barbiturice de către persoanele cu toxicomanie barbiturică nu au produs tulburări funcționale hepatice semnificative și nici modificări histopatologice.

Modificările funcționale hepatice constatate în timpul anesteziei generale cu barbiturice nu sînt specifice, ele fiind întîlnite în cursul anesteziei generale induse prin oricare dintre substanțele folosite în acest scop ; caracteristica lor principală este reversibilitatea și ele sînt, foarte probabil, expresia *stress*-ului la care este supus organismul cu această ocazie.

La bolnavii cu afecțiuni hepatice, administrarea substanțelor barbiturice este urmată de o serie de efecte care sugerează afectarea importantă a funcției de metabolizare a acestui organ ; astfel, prelungirea semnificativă a duratei anesteziei generale la bolnavii hepatici, în comparație cu persoanele indemne din punct de vedere hepatic, precum și reducerea importantă a dozelor necesare anesteziei generale, comparativ cu martorii, constituie argumente clinice care pledează în favoarea acțiunii hepatotoxice a substanțelor barbiturice. Din acest punct de vedere însă, nu toate barbituricele exercită aceeași acțiune ; în acest sens trebuie menționat faptul că acidul dialilbarbituric și ciclobarbitalul sînt degradate exclusiv de către ficat, restul substanțelor din această clasă eliminîndu-se prin rinichi, în parte metabolizate la nivelul ficatului și în parte ca atare. Din această ultimă categorie fac parte barbitalul (Veronal) și fenobarbitalul.

Scăderea capacității funcționale hepatice induse de barbiturice este atestată de scăderea capacității ureogenetice a ficatului, scăderea funcției glicogenogenetice și a funcției antitoxice la animalele de experiență menținute în stare de somn timp îndelungat prin administrarea de derivați barbiturici (fenobarbital, barbital etc.). Aceleași modificări s-au constatat și în patologia umană, în cazurile în care a fost nevoie de prelungirea somnului indus de barbiturice.

Durata scurtă a acțiunii hipnotice a unor substanțe barbiturice, interpretată altădată ca datorită metabolizării hepatice rapide, este considerată astăzi ca fiind expresia localizării acestora în depozitele de grăsimi ale organismului.

În vederea evitării inducerii unor tulburări funcționale hepatice, este recomandabil a nu se folosi derivații barbiturici pentru instalarea anesteziei generale sau cel puțin să nu fie utilizați cei care sînt degradați exclusiv la nivelul ficatului. De asemenea, folosirea acestor substanțe în scop sedativ-hipnotic la bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice nu este indicată, deoarece agravează leziunile preexistente. În aceste cazuri se pot folosi alte substanțe fără tropism hepatic sau care solicită în mai mică măsură funcția de detoxifiere hepatică : cloralhidratul, tranchilizantele etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările funcționale reale constituie mai degrabă cauza accidentelor terapeutice produse de substanțele barbiturice, decît un efect secundar nedorit al acestei medicații. Cu toate acestea, atît clinic, cît și prin metode biochimice de explorare a capacității funcționale renale, se pot pune în evidență o serie de modificări menite să ateste interesarea renală în intoxicațiile acute, ca și în cazul utilizării cronice a derivaților barbiturici. Astfel, uneori, bolnavii pot avea *edeme* localizate la membrele inferioare, vizibile la simpla inspecție sau puse în evidență prin apăsarea tegumentelor pe un plan osos, cînd rămîne godeu ; cercetarea curbei ponderale poate arăta creșterea în greutate a bolnavului, fără să fie vorba de o acțiune anabolizantă, aceasta realizîndu-se pe seama retenției de apă.

Mecanismul retenției hidrice produse de substanțele barbiturice este de ordin hormonal, toți derivații acidului barbituric folosiți în terapeutică avînd acțiune de stimulare a secreției de hormon antidiuretic ; prin stimularea hipotalamohipofizară pe care o exercită, barbituricele cresc cantitatea de hormon antidiuretic și, în consecință, reduc într-o măsură importantă cantitatea de urină eliminată în unitatea de timp. În sprijinul acestui mecanism hormonal în explicarea retenției hidrice a substanțelor barbiturice pledează rezultatele cercetărilor biochimice care atestă lipsa modificărilor electrolitice urinare sau sanguine, acțiunea antidiuretică exercitîndu-se asupra ultimei porțiuni a tubului contort distal și asupra tubului colector, unde are loc reabsorbția exclusivă a apei, fără participare electrolitică.

Rezultatele cercetărilor experimentale efectuate pe animal vin să confirme acest punct de vedere ; astfel, extirparea neurohipofizei pe cale chirurgicală duce la suprimarea acțiunii antidiuretice a barbituricelor, schimburile electrolitice urinare nefiind, practic, deloc influențate. De altfel, în cursul intoxicațiilor acute cu substanțe barbiturice se produce oligurie și uneori chiar anurie, la al căror mecanism complex participă și stimularea secreției de hormon antidiuretic, produs în exces sub influența substanței respective.

În cursul anesteziei generale cu barbiturice, în cadrul căreia se realizează brusc concentrații sanguine mari ale acestor substanțe, se constată *scăderea filtrării glomerulare* și *reducerea fluxului plasmatic renal*, care dispar la scurt timp după eliminarea substanței respective din organism.

În situațiile în care funcțiile renale sînt alterate, eliminarea substanțelor barbiturice se face mai greu, creînd astfel condiții favorabile pentru producerea intoxicației. Eliminarea urinară a barbituricelor este invers proporțională cu gradul lor de metabolizare hepatică : derivații metabolizați de către ficat în proporție mare [amobarbital (Dormital, Amital), pentobarbital, secobarbital], care ajung pînă la 90%, produc mai rar intoxicație decît derivații cu un grad redus de metabolizare, ca de exemplu fenobarbitalul, din care 25% se elimină ca atare, și barbitalul (Veronal), care se elimină aproape în întregime nemetabolizat. După administrarea unei doze terapeutice, 25% din fenobarbital și peste 80% din barbital se pot recupera din urină, spre deosebire de amobarbital, care se elimină ca atare numai în proporție de 5%.

Cercetările efectuate la persoanele normale și la bolnavi cu diferite afecțiuni renale au demonstrat că eliminarea urinară a barbituricelor este redusă cu cel puțin 50% la cei cu nefropatii, comparativ cu persoanele indemne de orice leziune renală.

Scanned with OKEN Scanner

Ritmul lent de excreție a substanțelor barbiturice explică, pe de o parte, mecanismul toxicității lor prin acumulare în cursul tratamentelor cronice și, pe de altă parte, frecvența mai mare a accidentelor medicamentoase produse de barbital și fenobarbital, în comparație cu toți ceilalți derivați barbiturici.

La aceasta contribuie și particularitățile eliminării renale a barbituricelor ; astfel, ele trec prin filtrul glomerular și sînt retroresorbite tubular sub formă de acid liber, după care sînt din nou filtrate glomerular. Circuitul glomerulotubular al barbituricelor explică eliminarea lentă a acestor substanțe, în timp de cîteva zile, ceea ce favorizează acumularea lor în organism și posibilitatea producerii intoxicației în cazul administrării cronice, chiar a dozelor terapeutice.

Alcalinizarea urinii favorizează eliminarea urinară a barbituricelor prin reducerea cantității de substanță retroresorbită tubular, ca urmare a scăderii proporției de substanță nedisociată ; cum membrana tubulară este permeabilă numai pentru fracțiunea disociată, administrarea unei substanțe alcalinizante (bicarbonatul de sodiu, de exemplu) este capabilă să crească mult eliminarea urinară a barbituricelor și să prevină sau să reducă riscul acumulării.

Pentru evitarea alterărilor funcționale renale și a accidentelor prin supradozare, este recomandabil a se evita administrarea substanțelor barbiturice la persoanele cu diferite afecțiuni renale. De asemenea, este recomandabil ca în tratamentele de lungă durată, cînd se urmărește efectul sedativ-hipnotic, să se folosească derivați cu un înalt grad de metabolizare hepatică. Astfel, dintre medicamentele aflate în comerț, pot fi utilizate, cu rezultate bune, Dormitalul și Ciclobarbitalul, Fenobarbitalul fiind rezervat, pentru acțiunea sa anticonvulsivantă, tratamentului epilepsiei. Din acest punct de vedere, barbitalul trebuie evitat sau prescris cu multă prudență la bolnavii cu afecțiuni renale ; scoaterea sa din arsenalul terapeutic ar putea fi posibilă în stadiul actual, cînd există suficiente substanțe cu acțiune sedativ-hipnotică, dar grevate de efecte nedorite mai puțin importante decît barbitalul.

Tulburările cardiovasculare sînt întîlnite numai în administrarea unor doze relativ mari și pe cale intravenoasă de barbiturice — situații întîlnite în anesteziologie ; în rest, administrarea derivaților barbiturici pe cale orală, în vederea acțiunii sedativ-hipnotice, este lipsită de efecte nedorite asupra aparatului cardiovascular.

În timpul anesteziei generale cu barbiturice se poate constata *scăderea presiunii sanguine*, care este în general tranzitorie și niciodată nu depășește 10—30 mm Hg, astfel încît nu ridică probleme deosebite de tratament.

Mecanismul de producere a scăderii tensionale pe care o determină substanțele barbiturice este complex, intervenind atît factori centrali-nervoși, cît și periferici în producerea modificărilor presiunii sanguine. Componenta centrală este reprezentată de deprimarea centrilor vasomotori (care apare în general la doze mari), de acțiunea simpaticolică centrală, parasimpaticolitică și ganglioplegică (aceasta din urmă făcînd trecerea între mecanismul central și cel periferic), iar componenta periferică, de acțiunea relaxantă directă asupra musculaturii netede a vaselor.

În general presiunea sanguină este scăzută pe seama celei sistolice, diminuarea volumului-bătaie al inimii contribuind, alături de vasodilatația pro-

Scanned with OKEN Scanner

dusă prin mecanism neurotrop și musculotrop, la modificările tensionale, care, în intoxicațiile grave cu barbiturice, pot evolua pînă la *colaps* (în acest ultim caz, în procesul de vasodilatație este interesat și patul capilar).

Asupra funcțiilor fundamentale ale fibrei miocardice barbituricele nu au, practic, nici o acțiune.

Merită însă subliniat faptul că substanțele barbiturice și în special tiobarbituricele (care se administrează intravenos, în vederea anesteziei generale), fără a modifica debitul sanguin cerebral — chiar în condițiile scăderii presiunii arteriale —, inhibă utilizarea oxigenului de către celulele cerebrale.

Tiopentalul, administrat în scopul inducerii anesteziei generale, scade, pe lîngă presiunea arterială, și presiunea venoasă intratoracică și reduce reacțiile compensatorii care se produc ca urmare a hipotensiunii ; acesta este motivul pentru care trebuie evitată respirația artificială cu presiune pozitivă la bolnavii sub anestezie cu derivații barbiturici.

Acțiunea hipotensivă moderată, ca urmare a vasodilatației produse prin mecanism complex, constituie, alături de acțiunea sedativă centrală, un factor important care justifică utilizarea terapeutică a fenobarbitalului, în doze mici, în tratamentul complex al hipertensiunii arteriale.

Manifestări cutanate pot apărea, uneori, în timpul tratamentului cu derivații barbiturici ; în general, ele se ivesc după o sensibilizare prealabilă la alte substanțe cu potențial alergogen sau la administrările prealabile ale aceleiași substanțe. De remarcat faptă că, pe măsura continuării tratamentului, manifestările cutanate se accentuează și pot îmbrăca aspecte clinice cu prognostic grav. Tulburările de ordin cutanat pe care le produce medicația barbiturică se caracterizează prin *erupții cutanate* diverse : *eritematoase, maculopapuloase, urticariene, purpurice, buloase, scarlatiniforme, morbiliforme,* care pot evolua, uneori, pînă la *dermatită exfoliativă,* al cărei prognostic este extrem de grav.

Apariția manifestărilor cutanate în timpul tratamentului barbituric se situează în primele zile de la instituirea sa, putînd fi constatate însă și mai tîrziu. Uneori ele interesează regiuni limitate, alteori pot fi generalizate ; în majoritatea cazurilor erupțiile cutanate interesează fața, extremitățile și jumătatea superioară a toracelui. De cele mai multe ori de durată scurtă — cîteva zile —, în cazurile grave pot persista timp mai îndelungat și se agravează progresiv în zilele următoare. După suprimarea tratamentului, erupțiile cutanate dispar și reapar cu o intensitate foarte mare în raport cu cele inițiale la reluarea tratamentului.

În aceste cazuri este absolut necesară suprimarea definitivă a tratamentului cu derivați barbiturici, deoarece poate determina evoluția gravă spre dermită exfoliativă.

Mecanismul de producere a manifestărilor cutanate este alergic, ele reprezentînd o formă de exteriorizare a sensibilizării la substanțele barbiturice ; în sprijinul acestui punct de vedere pledează coexistența altor manifestări alergice cu erupțiile cutanate. Astfel pot apărea :

— *accese de dispnee paroxistică* predominant expiratorie la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice, la astmatici și chiar la persoanele indemne de orice suferință a aparatului respirator ;

Scanned with OKEN Scanner

— *edeme ale pleoapelor, buzelor, feţei, edem Quinke,* de cele mai multe ori evidenţiindu-se şi evoluînd paralel cu leziunile cutanate ;

— *ascensiune termică,* temperatura marcînd creşteri de 1—2° şi putînd ajunge, în cazuri grave, la 40—40°,5.

De remarcat că aceste manifestări alergice complexe apar, mai ales, la persoanele în antecedentele cărora se recunosc diferite reacţii care traduc sensibilizarea organismului : coriză, astm sau febră de fîn, rinită alergică, urticarie etc.

Dacă toate aceste manifestări clinice care constituie expresia unei hipersensibilizări a organismului faţă de substanţele barbiturice sînt influenţate, în general, de medicaţia antialergică (antihistaminicele de sinteză, sărurile de calciu, hiposulfitul de sodiu, substanţele simpaticomimetice etc.), în schimb, erupţiile cutanate răspund mai greu la acest tratament.

Idiosincrazia faţă de substanţele barbiturice este rar întîlnită în practică ; ea se manifestă prin hiperexcitabilitate, stare de tensiune psihică şi dureri diferite.

Starea de excitaţie, caracterizează prin nelinişte, agitaţie psihomotorie, logoree, poate preta deseori la confuzia cu starea de ebrietate ; în cazurile grave, persoanele respective pot avea chiar stări delirante nesistematizate.

Tensiunea psihică, întîlnită mai ales în situaţiile în care se utilizează iniţial doze mici de substanţe barbiturice, este caracteristică în special bolnavilor nevrotici care uzează sau abuzează de derivaţi cu acţiune de lungă durată din această clasă.

După faza iniţială de deprimare, aceşti bolnavi au o stare accentuată de oboseală fizică, ameţeli, greţuri, vărsături şi diaree ; tulburările psihoemotive şi fobiile, puţin manifeste la început, devin în acest stadiu mult mai accentuate.

Durerile, localizate sau difuze, care pot interesa teritorii nervoase, musculare sau articulare, marchează incidenţa cea mai mare la bolnavii nevrotici. Localizarea cea mai frecventă a durerilor este la nivelul regiunilor cervicală, scapulară şi al membrelor superioare. Durerile pot îmbrăca aspectul paroxistic sau, din contră, sînt permanente, însă cu maximum de intensitate în primele ore ale dimineţii.

Manifestările de idiosincrazie apar în legătură cu primele administrări ale barbituricului, durează în general pe toată durata tratamentului şi dispar la foarte scurt timp de la sistarea acestuia.

Manifestările digestive care apar ca efecte secundare nedorite în cursul tratamentului cu substanţe barbiturice interesează exclusiv funcţia contractilă a tubului digestiv, predominant a intestinului gros.

Toţi derivaţii barbiturici care se administrează pe cale orală se caracterizează printr-o foarte bună toleranţă digestivă. Cercetările experimentale efectuate *in vitro* şi *in vivo* au evidenţiat o marcată capacitate de scădere a tonusului musculaturii netede gastrointestinale, pe de o parte, şi a amplitudinii contracţiilor ritmice ale acestei musculaturi, pe de altă parte. Excepţie fac derivaţii tiobarbiturici, care, administraţi în doză mare pe cale intravenoasă în scop anestezic general, au o acţiune de creştere asupra tonusului structurilor musculare netede intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra motilității colonului barbituricele au acțiune deprimantă, ceea ce are drept consecință *întîrzierea tranzitului intestinal.*

Mecanismul de producere a tulburărilor motilității intestinale este complex, la el participînd atît mecanismul neurotrop (acțiune parasimpaticolitică, ganglioplegică și sedativă centrală), cît și cel musculotrop (acțiune relaxantă direct asupra musculaturii netede intestinale).

Inhibarea secrețiilor digestive este de intensitate mult mai mică decît cea a motilității, dar în general prezentă în cazul folosirii substanțelor barbiturice.

Scăderea apetitului, mirosul particular al respirației și limba saburală, frecvent întîlnite în cazul tratamentelor de lungă durată cu derivați barbiturici, constituie expresia acțiunii deprimante pe care aceștia o au asupra secrețiilor digestive — salivare și gastrice.

Acest mecanism este legat, în special, de acțiunea parasimpaticolitică a acestor derivați.

Acțiunea antivomitivă pe care o exercită barbituricele se datorește efectului deprimant asupra sistemului nervos central, în cadrul căruia este interesat și centrul bulbar al vomei.

Utilizarea barbituricelor în scopul suprimării greșurilor și vărsăturilor care apar la bolnavii care urmează roentgenterapie a favorizat însă instalarea unei dermatite toxice, probabil prin capacitatea de sensibilizare a pielii prin porfirinemie, fapt care creează posibilitatea confundării leziunilor cutanate cu eritemul prin raxe X.

Întîrzierea tranzitului intestinal — cel mai supărător dintre efectele digestive nedorite induse de medicația barbiturică — poate fi combătută prin administrarea de substanțe parasimpaticomimetice (acetilcolină, prostigmină etc.), sau prin purgative de tipul antrachinonelor sau al fenolftaleinei.

Manifestările de abstinență sînt întîlnite practic la orice persoană care a primit, timp de peste 3—4 săptămîni, un derivat barbituric. Variabil ca intensitate și ca forme de manifestare, sindromul de abstinență constituie factorul principal care stă la baza indicării reducerii progresive a dozelor și întreruperii treptate a administrării barbituricelor. Acest aspect este valabil atît pentru persoanele care urmează un tratament sedativ-hipnotic, cît și pentru cele care primesc această medicație în scop anticonvulsivant.

Manifestările clinice ale abstinenței se caracterizează prin *slăbiciune fizică marcată,* stare de *anxietate,* iar în cazurile grave, prin *delir* și *convulsii.*

În primele 12—18 ore de la suprimarea tratamentului apar tremurături și slăbiciune marcate ale extremităților, neliniște, anxietate ; se instalează insomnie rebelă la procedurile balneofizioterapice și la medicația uzuală (cu excepția barbituricelor), tulburări digestive (greșuri, vărsături, dureri abdominale difuze). După 20 de ore de abstinență devin evidente tulburările cardiocirculatorii, manifestate prin hipotensiune ortostatică și chiar lipotimii după ortostatism prelungit ; tulburările neurologice se accentuează, tremurăturile extremităților devin tot mai pronunțate, se produce hiperreflectivitate care interesează în special reflexele profunde. Aceste tulburări prevestesc apariția acceselor convulsive comițiale sau epileptiforme, care apar între a 2-a și a 7-a zi de abstinență barbiturică : fiecare acces convulsiv contribuie, pentru una-două zile, la scăderea intensității sindromului de abstinență, după care anxietatea revine, bolnavii au coșmaruri care le tulbură somnul și-i obo-

Scanned with OKEN Scanner

sesc, au halucinații vizuale și auditive. La persoanele în vîrstă, cu ateroscleroză cerebrală tulburările neuropsihice de abstinență pot fi atît de grave, încît duc la exitus.

Revenirea funcțiilor neuropsihice tulburate în cursul intoxicației cronice și al abstinenței barbiturice se face într-o anumită ordine, și anume : anxietatea, tremurăturile extremităților și insomnia sînt primele care dispar în 5—7—10 zile ; revenirea somnului constituie, de altfel, un semn care anunță restabilirea neuropsihică a bolnavului ; halucinațiile dispar mai tîrziu, în 1—2 luni, și deseori bolnavul își reamintește de ele chiar după însănătoșirea definitivă.

Avînd în vedere gravitatea tulburărilor de abstinență, este recomandabil ca suprimarea tratamentului barbituric să nu se facă brusc, ci gradat, permițînd astfel reducerea la minimum a sindromului de abstinență.

La nou-născut s-au citat tulburări grave de ordin respirator și hematologic în cazurile în care, în ultima lună a sarcinii, gravidele au primit cantități mari de barbiturice (este cazul tratamentului cronic anticomițial). Dat fiind marea capacitate a substanțelor barbiturice de a trece bariera feto-placentară, se pot realiza la făt concentrații crescute ale acestora, ceea ce are ca urmare *deprimarea centrilor respiratori,* producînd mari dificultăți imediat după naștere, pînă la reluarea funcției respiratorii pe cont propriu. Se pot produce astfel tulburări hipoxice, în special cerebrale, care au repercusiuni grave asupra dezvoltării ulterioare a copilului. În cadrul mijloacelor și metodelor de reanimare respiratorie a nou-născutului a cărui mamă a urmat în perioada precedentă nașterii un tratament barbituric, trebuie să se țină seamă de faptul că centrii respiratori bulbar și pneumotaxic sînt deprimați de aceste substanțe, respirația declanșîndu-se și efectuîndu-se aproape numai prin mecanism reflex. Administrarea de oxigen poate produce moartea prin suprimarea mecanismului reflex în menținerea respirației, care și așa este destul de deficitară în aceste situații.

De asemenea, s-au descris la acești nou-născuți *tulburări hemoragice grave,* prin interferența barbituricelor cu factorii coagulării (a se vedea capitolul respectiv).

În vederea valorificării acțiunii sedativ-hipnotice a barbituricelor și pentru reducerea la minimum a efectelor secundare nedorite ale acestei medicații, este recomandabil a se respecta unele principii generale, dintre care cele mai importante sînt :

a) folosirea pe timp limitat a medicației barbiturice în scop hipnotic — în general cîteva zile sau săptămîni —, după care se va analiza măsura în care s-a obținut normalizarea somnului ;

b) evitarea barbituricelor la persoanele cu manifestări de tip alergic sau idiosincrasic, ca și la cei cu insuficiență hepatică, detoxifierea substanței făcîndu-se în aceste cazuri mai greu ;

c) alegerea celui mai potrivit derivat barbituric. În cazul în care bolnavul nu poate adormi sau instalarea somnului se face cu greutate, somnul desfășurîndu-se însă normal, se va face apel la derivații cu acțiune scurtă, de exemplu produsul aflat pe piață sub denumirea de Ciclobarbital. Dacă bolnavul adoarme relativ ușor, însă se trezește în cursul nopții, se va reco-

Scanned with OKEN Scanner

manda un hipnotic cu acţiune prelungită (Fenobarbital) sau cu durată medie (Amobarbital sau Dormital) ;

d) alegerea timpului optim, în scopul administrării cu maximum de eficienţă a barbituricelor. Se va avea în vedere ca instalarea acţiunii să se facă în faza în care există o tendinţă spontană la somn şi condiţii optime (seara, înainte de culcare). În funcţie de perioada de latenţă în instalarea acţiunii, derivatul respectiv va fi astfel administrat, încît efectul să se instaleze în jurul orei obişnuite de somn (Amobarbitalul şi Ciclobarbitalul, cu 20—30 de minute înainte, iar Fenobarbitalul, cu 30—60 de minute). Administrarea hipnoticului după-masă va prelungi perioada de latenţă, prin îngreuierea absorbţiei digestive a substanţei ;

e) evitarea prelungirii acţiunii hipnotice a barbituricelor în cursul zilei următoare. Derivaţii cu acţiune prelungită pot produce somnolenţă, astenie, ameţeli timp de cîteva ore după trezirea din somn, ceea ce face dificilă desfăşurarea activităţii normale. De aceea trebuie avut în vedere acest aspect, mai ales atunci cînd se prescriu barbiturice persoanelor cu activităţi care necesită o deosebită atenţie (conducători de autovehicule, de trenuri etc.). Pentru acestea sînt de preferat derivaţii cu acţiune de durată scurtă sau medie.

În insomniile rebele, în cazurile în care este necesară administrarea cronică a unui hipnotic barbituric, pentru evitarea producerii obişnuinţei este recomandabil ca barbituricul să fie înlocuit, din cînd în cînd, pentru cîteva zile, printr-o altă substanţă hipnotică, cea mai indicată în acest sens fiind cloralhidratul.

TRANCHILIZANTE

Tranchilizantele, denumite şi tranchilizante minore, spre a le deosebi de tranchilizantele majore — neurolepticele —, sînt substanţe cu acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central, în doze medii efectul exercitîndu-se aproape exclusiv asupra stării de anxietate. Inducerea somnului, respectiv acţiunea hipnotică, are loc ca urmare a liniştirii bolnavului, a îndepărtării stării de anxietate. Raţiunea utilizării terapeutice a tranchilizantelor în diferitele situaţii patologice constă în acţiunile antianxioasă şi sedativă, de potenţare a efectelor tuturor substanţelor deprimante centrale şi în acţiunea antispastică asupra musculaturii netede, în general, şi asupra musculaturii netede uterine şi a aparatului bronşic, în special.

Acţiunile sedativă şi antianxioasă sînt utile în numeroase circumstanţe, deoarece în majoritatea cazurilor bolnavii au o stare de anxietate, care poate întreţine cercuri vicioase şi chiar să declanşeze accese paroxistice pe fondul patologic cronic.

Cu toate că mecanismul intim al acţiunii substanţelor tranchilizante nu a fost încă elucidat (interesarea scoarţei cerebrale şi a unor formaţiuni subcorticale fiind cea mai importantă), se pare că deprimarea centrală provocată de aceste substanţe este corelată cu influenţarea unor mediatori chimici şi a unor neurohormoni din sistemul nervos central.

Acţiunea de potenţare pe care substanţele tranchilizante o exercită *asupra tuturor substanţelor deprimante* nervoase folosite curent în terapeutică este

Scanned with OKEN Scanner

foarte utilă, permiţînd reducerea dozelor acestora, deci evitarea efectelor secundare nedorite. Asocierea fenobarbitalului, în doze mici, la medicaţia bronşiolo- şi coronarodilatatoare, vasodilatatoare, antiaritmică etc., în vederea neutralizării acţiunii excitante centrale a majorităţii acestor substanţe, permite reducerea, pînă la jumătate, a dozelor de tranchilizante. De asemenea şi dozele de fenobarbital (folosit ca sedativ) pot să fie reduse cu circa o treime, fără ca efectul terapeutic să fie influenţat. În acest mod, efectele secundare nedorite ale ambelor tipuri de substanţe sînt mult reduse.

Acţiunea spasmolitică a unor substanţe tranchilizante este deosebit de utilă în tratamentul astmului bronşic, al hipertoniilor şi hipermotilităţii uterine etc.; ea se exercită asupra componentei nervoase centrale, ca şi asupra celei periferice, a spasmului musculaturii netede. Efectul anticolinergic al tuturor substanţelor tranchilizante, care se pare că induce acţiunea sedativă nervoasă, este important în măsura în care componenta spastică respectivă recunoaşte în producerea ei şi un mecanism vegetativ de tip parasimpatic. Faptul că toate acestea au acţiune anticolinergică le indică în cadrul terapiei complexe a multor situaţii patologice (astmul bronşic, boala ulceroasă, afecţiuni cronice gastrointestinale etc.). Benactizina (Suavitil, Amizil) are, în plus, avantajul unei acţiuni parasimpaticolitice importante, care conferă acestei substanţe o valoare terapeutică superioară, din acest punct de vedere, celorlalţi derivaţi din această clasă. Datorită acestei acţiuni, benactizina este broşiolospasmolitică şi reduce, în mod durabil şi important, secreţia glandelor mucoaselor bronşică şi gastrointestinală. Hidroxizina (Atarax) are, pe lîngă acţiunea tranchilizantă, şi un important efect antihistaminic, util în majoritatea cazurilor în care histamina joacă rolul principal în producerea spasmului musculaturii netede.

În prezent există un număr mare de substanţe tranchilizante, în permanentă, dar nejustificată, creştere, proprietăţile lor generale farmacodinamice fiind comune. Particularităţile unor anumite substanţe din această clasă permit, atunci cînd sînt cunoscute, o individualizare mai corectă a tratamentului şi valorificarea acţiunilor care, uneori, sînt secundare în raport cu acţiunea principală, tranchilizantă.

Astfel, cercetări recente au evidenţiat pentru Diazepam (Valium), pe lîngă o remarcabilă acţiune tranchilizantă, şi efecte antispatice asupra musculaturii netede, care întrec cu mult în intensitate pe cele date de alte substanţe folosite în acest scop. Demonstrarea acţiunii relaxante asupra musculaturii uterine şi a celei bronşiolice a contribuit la creşterea valorii terapeutice a acestei substanţe. În prezent, Diazepam-ul a devenit o substanţă foarte utilizată (aproape indispensabilă) în obstetrică, în general, şi în sala de naştere, în special, ca şi în tratamentul astmului bronşic. Acţiunea antispastică se exercită în special printr-un mecanism musculotrop (relaxarea fibrei musculare netede), precum şi printr-un mecanism vegetativ (suprimarea controlului tonic parasimpatic).

Dintre substanţele tranchilizante, cel mai mult folosite în practică sînt:

Meprobamatul (Equanil, Miltown), în doză de 0,4—2 g/zi. Acţiunile antianxioasă şi sedativă, scăderea stării de tensiune psihică sînt evidente chiar la doza de 400 mg şi nu cresc proporţional cu doza. Repartizarea dozei zilnice de 400—800 mg în 4 prize, luate la interval de 4—6 ore — cea de

Scanned with OKEN Scanner

seară fiind dublă în comparaţie cu cele diurne —, permite prelungirea efectului pe tot timpul zilei, fără să influenţeze negativ activitatea. Utilizarea dozelor mai mari de 800 mg/zi nu este justificată ca atitudine terapeutică curentă în practica medicală.

Benactizina (Suavitil, Amizil) este mai activă decît meprobamatul, fiind necesare pentru obţinerea aceluiaşi efect doze de 500—1 000 de ori mai mici. Dozele cu efect tranchilizant sînt de ordinul a 1—2 mg/zi. Pentru valorificarea acţiunii parasimpaticolitice, în tratamentul diferitelor stări însoţite de spasm al musculaturii netede se vor folosi doze puţin superioare acestora, fără să se depăşească însă 5 mg/zi. Se va ţine seamă, mai ales în tratamentele de lungă durată, de efectele secundare nedorite care decurg din acţiunea parasimpaticolitică şi deci de contraindicaţiile corespunzătoare.

Hidroxizina (Atarax, Andaxin), pe lîngă acţiunea tranchilizantă, are şi o acţiune antihistaminică şi antiacetilcolinică, ceea ce contribuie la creşterea valorii acestui derivat în arsenalul terapeutic al astmului bronşic. Dozele zilnice de 25—100 mg sînt sufciente pentru a realiza efectul sedativ, ca şi cel antihistaminic şi anticolinergic. Calea orală este de preferat, calea parenterală fiind practic rar indicată.

Clordiazepoxidul (Librium, Napoton) este cel mai des utilizat în practica curentă dintre toate substanţele tranchilizante. Cercetările efectuate prin metoda placebo au evidenţiat un efect net, specific, asupra anxietăţii care însoţeşte diferite manifestări somatice. Acţiunea se instalează la scurt timp după administrare (15—25 de minute), iar efectul anxiolitic este cel mai puternic. Particularitatea preparatului constă în aceea că la persoanele normale nu are nici o acţiune sau dă — în doze mari — somnolenţă, redresînd numai pe bolnavii cu tonus psihic scăzut.

Dozele de 10—30 mg/zi sînt suficiente pentru diminuarea anxietăţii care însoţeşte diferitele stări patologice. Utilizarea îndelungată determină apariţia somnolenţei, care are ca rezultat scăderea capacităţii de muncă intelectuală sau fizică.

Diazepam-ul (Valium), relativ recent introdus în terapeutică, tinde să-şi lărgească din ce în ce mai mult sfera indicaţiilor clinice. Folosit iniţial exclusiv pentru acţiunea sa tranchilizantă, în ultimul timp este utilizat ca spasmolitic al musculaturii uterine în toate cazurile în care sînt iminente un avort sau o naştere prematură, provocate de hiperactivitatea contractilă uterină. Cercetări experimentale efectuate pe fragmente de bronhie şi pe animal întreg, ca şi cele bronhospirometrice şi radiocinematografice au evidenţiat o importantă acţiune bronşiolospasmolitică. Experienţa clinică va aprecia locul pe care această substanţă îl va ocupra în ierarhia substanţelor antiastmatice.

Industria noastră de medicamente produce, încă din cursul anului 1970, Diazepam sintetizat în ţară.

Substanţele tranchilizante acţionează subcortical, la nivelul substanţei reticulate ascendente şi al sistemului limbic, ca şi asupra hipotalamusului, adică asupra acelor formaţiuni care sînt responsabile de procesele de integrare a aferenţelor senzoriale şi de controlul emoţiilor. Cu toate că mecanismul intim al acestei complexe acţiuni nu este încă complet elucidat, este foarte probabil ca acesta să fie corelat, cel puţin pentru unele dintre substanţele tranchilizante,

Scanned with OKEN Scanner

cu capacitatea acestora de a bloca transmiterea sinaptică colinergică la nivelul neuronilor centrali.

Celelalte acțiuni ale substanțelor din această clasă, secundare efectului principal neurosedativ-tranchilizant, sînt, în funcție de condiția patologică respectivă, dorite sau nedorite, deci utile sau, din contra, indezirabile, putînd constitui accidente terapeutice; dintre acestea mai importante sînt efectele secundare periferice de tip parasimpaticolitic, antihistaminic, antispastic, anestezic local etc. Dimpotrivă, altele constituie în toate cazurile, efecte nedorite, care trebuie evitate sau diminuate ca intensitate o dată ce au apărut; dintre acestea fac parte tulburările digestive, cardiovasculare, hematologice, neuropsihice, alergice, tulburările de vedere etc.

Manifestările digestive sînt variate, atît ca formă de manifestare cît și ca intensitate, diferind foarte mult de la o substanță la alta.

Creșterea apetitului, constatată mai ales după tratamentul cu clordiazepoxid, după celelalte substanțe trachilizante fiind puțin evidentă, se instalează după 2—3 săptămîni de la instituirea administrării substanței respective. În multe cazuri se pot realiza creșteri ponderale de 1—3 kg după 3—4 săptămîni de tratament.

Mecanismul de producere a creșterii apetitului este legat de acțiunea sedativă centrală a substanțelor tranchilizante; de altfel scăderea apetitului constituie una dintre principalele acțiuni ale substanțelor excitante ale sistemului nervos central, pentru care în foarte multe cazuri aceste substanțe se folosesc în scop anorexigen.

Îndepărtarea stării de tensiune psihică și a insomniei sînt factori importanți în explicarea creșterii apetitului din timpul tratamentului cu substanțe tranchilizante.

Scăderea secreției salivare cu *senzația de gură uscată,* constatată mai ales după administrarea de benactizină este uneori supărătoare, fiind responsabilă de *dificultatea la înghițit* de care se plîng uneori persoanele care urmează acest tratament.

Mecanismul de producere a acestui efect nedorit al medicației tranchilizante este legat de acțiunea parasimpaticolitică a acestor substanțe. Suprimarea stimulării fiziologice a secreției glandelor salivare, face ca acestea să nu-și mai poată îndeplini funcția de umectare a mucoasei buco-faringiene; ca urmare, actul deglutiției se efectuează cu dificultate și uneori este îngreunată chiar și articularea cuvintelor.

Umectarea frecventă a mucoasei bucale prin ingerarea de apă în cantități mici este în majoritatea cazurilor suficientă pentru a diminua acest efect nedorit al medicației tranchilizante.

Greturile, vărsăturile și accelerarea tranzitului intestinal sînt în general rar întîlnite în tratamentele de durată scurtă, dar sînt mai frecvente în cazurile în care durata tratamentului se prelungește peste 3—4 săptămîni.

Administrarea repetată a substanțelor tranchilizante face ca acțiunea iritantă digestivă a acestora, lipsită de importanță în condițiile utilizării sporadice a acestei medicații, să devină supărătoare în condițiile prelungirii tratamentului. Absorbția relativ rapidă și în proporție foarte mare în segmentele proximale ale tubului digestiv explică pe de o parte raritatea accidentelor terapeutice de tip iritativ digestiv produse de substanțele tranchilizante și pe

Scanned with OKEN Scanner

de alta intensitatea redusă a acestora, în comparație cu alte substanțe administrate pe cale orală. Persistența substanței respective în stomac și prima porțiune a intestinului subțire pînă la abolirea sa este responsabilă de grețurile și vărsăturile care pot apărea la unele persoane în timpul tratamentului tranchilizant. De remarcat însă că în general aceste persoane au o sensibilitate digestivă particulară, în antecedentele lor constatîndu-se diferite afecțiuni digestive gastro-duodenale.

În vederea reducerii acțiunii iritante digestive a substanțelor tranchilizante este recomandabil ca acestea să se administreze după masă, evitîndu-se administrarea lor pe nemîncate. Această măsură este suficientă în cele mai multe din cazuri pentru a reduce grețurile și vărsăturile chiar pînă la evitarea lor completă.

Diareea, rareori întîlnită după tratamentele de durată scurtă, poate să fie destul de supărătoare în cazurile în care administrarea substanțelor tranchilizante se prelungește. Datorită faptului că o parte — în general mică și variabilă de la o substanță la alta — din cantitatea de medicament administrată ajunge în segmentele distale ale intestinului subțire și chiar în colon, contactul cu mucoasa digestivă poate produce iritație care se traduce prin creșterea peristaltismului și accelerarea tranzitului intestinal. Manifestările digestive de tip iritativ (grețurile, vărsăturile și diareea) sînt mai frecvente după administrarea de hidroxizină și meprobamat, substanțe tranchilizante cu capacitate parasimpaticolitică redusă.

Alte substanțe medicamentoase din aceeași clasă au, din contră, acțiune de *întîrziere a tranzitului intestinal,* ca expresie a capacității lor de a suprima controlul parasimpatic secretor și motor al tubului digestiv. Astfel, prin scăderea secrețiilor (salivară, gastrică, intestinală) și prin inhibarea motilității intestinale și a colonului, se poate produce constipație care însă este puțin supărătoare în comparație cu efectele nedorite de tip iritativ.

Întîrzierea tranzitului intestinal este relativ frecvent întîlnită după administrarea benactizinei, substanță tranchilizantă înzestrată cu mare putere parasimpaticolitică.

Cînd este supărătoare, constipația poate fi combătută, fie prin substanțe parasimpaticomimetice (prostigmină, miostin etc.), fie apelîndu-se la medicația purgativă de tip lubrifiant sau antrachinonic.

Tulburările cardiovasculare sînt întîlnite cu frecvența cea mai mare la persoanele care prezintă și tulburări digestive produse prin mecanism vegetativ. Puțin supărătoare în cazurile în care se folosesc doze moderate timp limitat, tulburările cardiovasculare pot fi de intensitate mare în condițiile tratamentelor de lungă durată și cu doze mari. În cazul intoxicațiilor acute, acestea constituie unele dintre principalele manifestări clinice alături de cele de ordin neurologic.

Scăderea presiunii sanguine, întîlnită cu frecvență mare în cursul tratamentelor de lungă durată cu substanțe tranchilizante, este numai rareori sesizată de bolnav, deoarece în general nu are expresie clinică, modificarea tensională fiind evidențiată cu ocazia examenului medical al acestor persoane. Este interesată în special presiunea sistolică, care poate scădea cu 10—20 mmHg față de valorile inițiale, în cazurile grave constatîndu-se scăderi importante de 30—40 mm Hg. În unele cazuri, modificările tensionale sînt evidențiate numai

Scanned with OKEN Scanner

în ortostatism, cînd diferențele tensionale se raportează la presiunea sanguină din poziția clinostatică.

Dacă în majoritatea cazurilor scăderea tensională pe care a produc substanțele tranchilizante este utilă în terapeutica hipertensiunii arteriale, în schimb în alte cazuri ea poate constitui un efect nedorit. Astfel, la persoanele în vîrstă, la cele cu ateroscleroză cerebrală, cu insuficiență circulatorie cerebrală, hipotensiunea sistemică, chiar moderată, poate accentua deficitul de irigare cerebrală și produce accidente de ordin neurologic.

Mecanismul acțiunii hipotensive a substanțelor tranchilizante este complex ; la producerea scăderii tensionale participă acțiunea sedativă nespecifică asupra sistemului nervos central, în cadrul căreia sînt interesați și centrii vasomotori și acțiunea relaxantă asupra musculaturii netede vasculare. Datorită faptului că majoritatea substanțelor tranchilizante au acțiune parasimpaticolitică, predominanța relativă a sistemului simpatic face ca în mare măsură acțiunea hipotensoare să fie contracarată de reacțiile simpatice vasoconstrictoare.

În cazurile grave, mai ales în intoxicațiile acute, în care se ingeră cantități de 10—20 g, hipotensiunea arterială poate fi așa de mare încît să ducă la *instalarea colapsului.*

Pentru prevenirea tulburărilor date de scăderea tensională este recomandabil a se evita administrarea îndelungată de substanțe tranchilizante persoanelor hipotensive, ca și celor cu insuficiență circulatorie cerebrală ; dacă totuși această medicație este indispensabilă la acești bolnavi, atunci se vor folosi doze moderate și cure scurte în care se intercalează pauze de 7—10 zile sau alternînd cu alt tip de medicație sedativă a sistemului nervos central.

Tahicardia, frecvent întîlnită în tratamentele prelungite cu substanțe tranchilizante cu acțiune parasimpaticolitică, este numai rareori supărătoare. Alura ventriculară, poate crește în general cu 10—20 de contracții pe minut, fiind în cele mai multe cazuri nesesizate de către bolnavi. Alteori, persoanele care primesc această medicație au senzația de opresiune în regiunea precordială, de palpitații cu ritm rapid, de fîlfîială precordială.

Mecanismul de producere este legat de capacitatea acestor substanțe de a inhiba activitatea funcțională a sistemului vegetativ parasimpatic ; suprimarea controlului parasimpatic al cordului duce la creșterea frecvenței cardiace care se produce ca urmare a predominanței simpatice relative.

Variabilă ca intensitate, în funcție de tonusul vagal fiziologic, acțiunea tahicardizantă este marcată la adulți, la care tonusul vagal este pronunțat și puțin importantă la copii și la persoanele în vîrstă, care se caracterizează printr-un tonus scăzut al sistemului parasimpatic.

Efectele secundare nedorite de ordin cardiovascular care apar la dozele folosite curent în terapeutică sînt, în general, lipsite de gravitate, datorită intensității lor reduse ; de aceea nu necesită măsuri terapeutice speciale. După întreruperea tratamentului, la scurt timp (1—2 zile) atît presiunea sanguină cît și frecvența contracțiilor cardiace revin la normal.

Tulburările hematologice sînt întîlnite rar în practică, incidența lor fiind inferioară manifestărilor digestive și chiar a celor cardiovasculare. Tratamentele de durată lungă pot induce tulburări ale tuturor celor trei serii hemato-

Scanned with OKEN Scanner

logice, acestea putîndu-se întîlni însă și imediat după începerea administrării substanțelor tranchilizante.

Trombocitopenia constituie de cele mai multe ori o constatare făcută întîmplător cu ocazia cercetării sîngelui periferic pentru cu totul alte motive. Uneori imediat după instituirea tratamentului, alteori după un timp îndelungat de utilizare a medicației tranchilizante, trombocitele pot marca scăderi importante ale numărului lor din sîngele periferic. Cercetările ocazionale ale măduvei hematogene la acești bolnavi au evidențiat în unele cazuri scăderea capacității trombocitoformatoare a megacariocitelor. Această constatare are mare importanță deoarece, chiar dacă nu este prezentă în toate cazurile, ea atestă și participarea medulară în producerea trombocitopeniei.

De cele mai multe ori fără răsunet clinic, scăderea numărului de trombocite se poate însoți uneori însă de manifestări clinice de tip purpuric : examenele biochimice și hematologice pun în evidență în aceste cazuri modificări ale timpului de sîngerare, ale retracției cheagului și ale trombelastogramei care atestă perturbarea homeostaziei procesului de coagulare prin alterarea factorilor trombocitari.

Purpura trombocitopenică ce apare în cursul tratamentului cu substanțe tranchilizante nu are nici o particularitate față de tabloul clinic și hematologic al oricărui sindrom hemoragipar produs prin scăderea numărului de trombocite ; poate de aceea să nu fie corelată cu tratamentul respectiv și să fie, în cazul apariției sale, interpretată eronat.

Rareori de intensitate mare, sindromul purpuric dispare după cîteva zile de la întreruperea tratamentului ; de asemenea revenirea la normal a numărului de trombocite din sîngele periferic și a megacariocitelor medulare (atunci cînd acestea au fost afectate de medicația tranchilizantă) se face destul de repede, în circa o săptămînă.

Mecanismul de producere a trombocitopeniei este complex. Atunci cînd afectarea seriei trombocitare este legată de primele administrări ale substanței respective, atunci este foarte probabil vorba de un mecanism alergic ; în acest caz trombocitopenia și sindromul hemoragipar constituie o formă de manifestare a unei reacții de sensibilizare la medicament.

În cazul cînd modificările hematologice și manifestările clinice consecutive apar tardiv în raport cu data instituirii tratamentului, atunci mecanismul este toxic, substanța respectivă exercitînd acțiune toxică asupra trombocitelor periferice sau asupra megacariocitelor medulare.

Leucopenia este întîlnită mai frecvent decît trombocitopenia însă numărul de leucocite din sîngele periferic fiind supus influenței unei multitudini de factori, scăderea elementelor seriei albe din periferie poate trece necorelată cu tratamentul tranchilizant. La aceasta contribuie și faptul că uneori modificările cantitative ale diferitelor celule ale seriei albe pot masca eventuala leucopenie, numărul total al leucocitelor circulante fiind rezultanta modificărilor cantitative ale diferitelor componente ale seriei albe.

Scăderea numărului de leucocite se face în general pe seama polimorfonuclearelor, care scad atît ca valoare absolută cît și relativă. Sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului tranchilizant de lungă durată valori ale leucocitelor circulante de 5 000 și chiar 4 000 de elemente pe mm^3. Mai mult decît trombocitopenia, leucopenia pretează la interpretări eronate în ceea ce privește

Scanned with OKEN Scanner

etiologia, deoarece este mai frecvent decît aceasta pusă pe seama altor factori (virotică, reactivitatea organismului etc.).

Nu s-au citat cazuri de agranulocitoză, nici chiar după tratamente îndelungate de ordinul a 3—5 ani cu substanţe tranchilizante.

Mecanismul de producere a leucopeniei este asemănător cu al trombocitopeniei. Este vorba fie de o manifestare de sensibilizare a organismului la substanţa respectivă (în cazul cînd scăderea numărului de leucocite a apărut în legătură cu primele administrări), fie de acţiunea toxică asupra elementelor seriei albe; măduva hematoformatoare nu arată modificări semnificative în aceste cazuri.

În favoarea componentei alergice a mecanismului de producere a leucopeniei produsă de către substanţele tranchilizante pledează *eozinofilia* constatată la mare parte dintre aceşti bolnavi; în plus, mai trebuie luate în vedere şi celelalte manifestări clinice care pot apărea la aceste persoane în cursul tratamentului respectiv şi care recunosc tot un mecanism alergic (erupţiile cutanate de exemplu).

Iniţial numărul de leucocite poate să crească, leucocitoza evoluînd cu eozinofilie şi mononucleoză, după care numărul de leucocite începe să scadă; cu toate că elementele mononucleate (eozinofilele şi monocitele) rămîn nemodificate cantitativ, procentual — în valoare relativă — ele cresc faţă de cele polimorfonucleare.

O dată cu suprimarea tratamentului tranchilizant sau chiar numai prin reducerea dozelor, numărul leucocitelor din sîngele periferic revine la normal.

Anemia este foarte rar întîlnită în practică în raport cu numărul mare de tratamente efectuate cu substanţe tranchilizante. Spre deosebire de celelalte accidente hematologice, imputabile acestui tip de medicaţie, anemia este de gravitate mult mai mare, deoarece are caracter aplastic. Dat fiind gravitatea acestui efect nedorit, este recomandabil ca o dată constatată anemia, să se suprime administrarea oricărei substanţe din această clasă şi să se urmărească modul în care reacţionează măduva osoasă. În cazurile în care nu are tendinţă spontană la regenerare, atunci se va institui tratamentul substitutiv (sînge proaspăt, masă eritrocitară etc.) şi stimulant al eritropoezei. Uneori anemia poate evolua concomitent cu leucopenia sau cu trombocitopenia, situaţie în care tratamentul trebuie să fie mai complex, deoarece trebuie să vizeze şi aceşti parametri hematologici.

Deoarece mecanismul de producere a anemiei aplastice este aproape exclusiv alergic, suprimarea tratamentului tranchilizant şi evitarea administrării oricărei substanţe medicamentoase cu potenţial hematotoxic constituie imperative terapeutice; de asemenea se vor evita toate substanţele cu capacitate sensibilizantă generală chiar dacă ele singure sau la persoane indemne produc manifestări extrahemolitice.

Dintre toate substanţele tranchilizante folosite curent în terapeutica generală, meprobamatul se caracterizează prin incidenţa cea mai mare a accidentelor hematologice. Cu toate că pe măsura îmbogăţirii arsenalului terapeutic cu noi substanţe din această clasă (clordiazepoxidul, diazepamul etc.), meprobamatul este mai puţin utilizat, totuşi trebuie avută în vedere totdeauna posibilitatea apariţiei tulburărilor de ordin hematologic în cursul tratamentului respectiv. De aceea nu pare lipsită de interes cercetarea la începutul tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

și apoi periodic, a tabloului sanguin periferic, avînd în vedere faptul că perioada de apariție a accidentelor hematologice se situează între primele ore și cîteva luni de la primele administrări.

Manifestările neuropsihice sînt frecvent întîlnite în cursul tratamentelor de lungă durată cu substanțe tranchilizante. Dacă această clasă de medicamente are acțiune sedativă asupra activității nervoase superioare, reechilibrînd raportul între cele două procese corticale fundamentale — excitația și inhibiția — în schimb, dozele mari și mai ales administrarea îndelungată a substanțelor tranchilizante poate produce tulburări neuropsihice de cele mai multe ori de gravitate mai mare decît cele produse în cadrul bolii pentru care s-a recomandat această medicație. Astfel, bolnavii pot prezenta stare de *somnolență* cvasicontinuă, chiar în primele ore ale dimineții, după un somn de 8—10 ore. Această stare este însoțită de *oboseală* fizică marcată, ceea ce face ca activitatea profesională să sufere, iar randamentul scade evident.

Dacă inițial, la începutul introducerii în terapeutică a substanțelor tranchilizante, se considera că acestea nu deprimă facultățile intelectuale, nu afectează percepția și în general nu modifică randamentul, ulterior, în urma cercetărilor experimentale și clinice punctul de vedere s-a schimbat. Îndepărtarea stării de ușoară tensiune și de anxietate, care caracterizează activitatea normală a fiecărei persoane, are drept consecință scăderea interesului pentru lucrul efectuat, și instalarea unei stări de indiferență ; ca urmare, performanțele și randamentul fizic și psihic scad în mod semnificativ.

În schimb, la persoanele cu stări de anxietate excesivă, acțiunea tranchilizantă duce la îmbunătățirea evidentă a performanțelor motorii ca și a funcțiilor de percepție, a stării de vigilență și a capacității de raționament. Alteori, mai ales în cazul tratamentelor efectuate cu doze mari, bolnavii au *tulburări de tip ataxic, incoordonare motorie, mersul devine nesigur, iar vorbirea greoaie, disartrică.*

Mecanismul de producere a acestor tulburări neuropsihice este reprezentat de exagerarea acțiunii deprimante asupra sistemului nervos central, atît asupra centrilor și formațiunilor prin a căror deprimare se produce efectul tranchilizant, cît și asupra altor structuri nervoase puțin sau de loc afectate de dozele mici și de tratamentele de scurtă durată. Incoordonarea motorie, care interesează diferite activități și grupe musculare striate, se explică, atît prin acțiunea substanțelor tranchilizante asupra formațiunilor responsabile de integrarea aferențelor senzoriale și de controlul emoțiilor, cît și de alte structuri, ca de exemplu cerebelul, care sînt responsabile de apariția tulburărilor grosolane ale coordonării diferitelor mișcări.

În alte cazuri, în mod paradoxal, se constată manifestări neuropsihice de tip excitant ca de exemplu *irascibilitate, instabilitate psihomotorie* și chiar *stări de depersonalizare.*

Tipul de manifestare și intensitatea acesteia sînt în funcție de tipul de activitate nervoasă a persoanei respective, de starea funcțională a activității corticale și — lucru important, care deseori se neglijează — de raportul în care se găsește activitatea corticală cu cea subcorticală.

Variabile de la un individ la altul, tulburările neuropsihice care apar ca efecte secundare nedorite în timpul tratamentului cu substanțe tran-

Scanned with OKEN Scanner

chilizante, sînt întîlnite mai frecvent după administrarea de clordiazepoxid, celelalte substanţe din această clasă caracterizîndu-se printr-o incidenţă mult mai scăzută a acestui tip de accident terapeutic.

Trebuie totuşi menţionat faptul că în raport cu numărul mare de tratamente efectuate cu această medicaţie, manifestările neuropsihice sînt rare ; de asemenea, în raport cu tratamentele cu doze mari efectuate în serviciile de psihiatrie, administrarea substanţelor tranchilizante în terapeutica generală, situaţie în care se utilizează doze mici, este grevată de efecte nedorite de ordin neuropsihic de mică intensitate.

Obişnuinţa, contestată de mulţi autori, pare totuşi a realitate mai ales în cazul tratamentelor cu doze mari sau al celor de lungă durată. Se consideră chiar că la persoanele la care durata tratamentului a depăşit 5 ani se instalează sigur obişnuinţa, ca urmare a adaptării celulare şi a creşterii metabolizării substanţelor tranchilizante.

În acest sens trebuie menţionat faptul că în general toate substanţele care fac parte din această clasă de medicamente se elimină neschimbate în proporţie de 15—20%, ceea ce înseamnă că mai mult de patru cincimi din cantitatea de substanţă administrată suferă procese complexe de metabolism, dintre care glicuronoconjugarea ocupă un loc principal. Procesele biochimice de conjugare, în general, necesită integritatea morfofuncţională a anumitor organite infracelulare, în cazul de faţă a microzomilor celulei hepatice. Glicuronoconjugarea hepatică a meprobamatului de exemplu, cu toate că reclamă un anumit consum de energie, furnizată de structurile macroergice (acidul adenozin di — şi trifosforic) în condiţiile normale morfofuncţionale hepatice, nu numai că se efectuează în proporţiile respective, ci se produce chiar o creştere a capacităţii de conjugare a substanţelor tranchilizante.

Legat de obişnuinţă, s-a descris în cursul tratamentului cu tranchilizante, în special după administrarea de diazepam, un complex simptomatologic a cărui caracteristică o constituie polimorfismul clinic, denumit *sindrom de impregnare.* Acesta constă din : mers ebrios, tremurături ale extremităţilor, în special ale degetelor, manifestări de pseudovertij, senzaţia de cedare a articulaţiilor genunchilor. Ca modificări obiective în cadrul acestui sindrom nu s-a constatat decît scăderea moderată a presiunii sanguine, examenul neurologic clinic oferind date normale.

Mecanismul de producere a acestui sindrom, cu toate că nu este încă lămurit, foarte probabil că este corelat cu acţiunea miorelaxantă pe care o exercită substanţele tranchilizante în general şi diazepamul în special. În aceste condiţii reflexele condiţionate sau necondiţionate care asigură diferitele activităţi motorii ale organismului nu mai sînt proporţionale cu activităţile respective, fapt care are ca urmare o oarecare dismetrie care explică tulburările de coordonare a mişcărilor.

În ceea ce priveşte posologia la care apare sindromul de impregnare, aceasta variază după autori între 6 şi 30 mg/zi, considerînd ca element de referinţă diazepamul.

Cumularea, constatată în tratamentele de lungă durată cu substanţe tranchilizante, poate fi responsabilă în multe cazuri de intoxicaţie, chiar în condiţiile respectării stricte a posologiei. Metabolizarea şi eliminarea lentă

Scanned with OKEN Scanner

a acestor substanţe explică posibilitatea acumulării acestora în organism şi instalarea aceloraşi tulburări subiective ca în cazurile de supradozare medicamentoasă.

Eliminarea, relativ lentă, pe cale renală a substanţelor tranchilizante — în circa 48 de ore — şi metabolizarea lor hepatică constituie condiţii favorizante ale apariţiei fenomenului de cumulare în cursul tratamentelor prelungite, în care dozele nu numai că nu se reduc în măsură corespunzătoare ci, din contră, cresc progresiv. Este interesant de semnalat faptul că la persoanele care utilizează frecvent substanţele tranchilizante, sînt semnalate tot mai multe cazuri de creştere voluntară a dozelor. În cazul meprobamatului, cercetări sistematice pe un număr mare de bolnavi au evidenţiat un marcat grad de dependenţă fizică faţă de medicament ; acelaşi lucru este, foarte probabil, constatat şi în cazul folosirii celorlalte substanţe din clasa tranchilizantelor. Exprimată în cantităţi de meprobamat, doza zilnică de substanţă capabilă să inducă dependenţa fizică este de 3—6 g, cu condiţia ca administrarea să se facă repetat.

În vederea evitării cumulării, a obişnuinţei, a sindromului, de impregnare, ca şi a dependenţei fizice, este recomandabil a se administra, în terapeutica generală, pentru efectul tranchilizant, cantităţi mici de substanţă, iar periodic — săptămînal sau la 10 zile — să se intercaleze o pauză de cîteva zile sau să se schimbe preparatul cu un altul din aceeaşi clasă sau din clase diferite (de exemplu sedative sau chiar hipnotice, în doză mică). Dacă prelungirea tratamentului tranchilizant este imperios necesară, atunci se va căuta, pe cît posibil, să nu se crească dozele progresiv, aşa cum au tendinţa bolnavii, şi chiar medicii uneori, ci, din contră, să se reducă ; acest lucru este posibil în condiţiile în care periodic se face pauză de cîteva zile, la reluarea administrării fiind suficiente doze chiar mai mici decît cele folosite înainte de pauză.

Abstinenţa reprezintă unul dintre principalele efecte nedorite ale medicaţiei tranchilizante de care trebuie să se ţină seama în conducerea corectă a tratamentului cu aceste substanţe. Suprimarea bruscă a administrării oricărui preparat din această clasă, care survine mai ales după utilizare îndelungată a acestei medicaţii, duce în majoritatea cazurilor la apariţia unor tulburări neuropsihice şi digestive foarte supărătoare şi greu suportate de bolnav. Astfel pot apărea : *insomnie*, care nu răspunde la medicaţia hipnotică şi narcotică, *irascibilitate* sau, din contră, *stări depresive, anxietate tremurături ale extremităţilor, tresăriri musculare, ataxie, uneori accese convulsive epileptiforme, scăderea apetitului* care poate evolua pînă la *anorexie şi vărsături*. Există autori care tind să considere tulburările produse prin carenţă datorite suprimării bruşte a tratamentului tranchilizant, ca adevărate fenomene toxicomanice, interpretare foarte importantă, deoarece atrage atenţia asupra pericolului social al abuzului de substanţe tranchilizante.

În sprijinul punctului de vedere care consideră că abstinenţa constituie un fenomen necesar din punct de vedere biochimic şi farmacodinamic obligatoriu în tratamentul cu substanţe tranchilizante vine constatarea a numeroşi cercetători care au realizat tabloul clinic respectiv prin înlocuirea bruscă a substanţei active cu un preparat placebo.

Scanned with OKEN Scanner

Ca urmare a acestor constatări clinice, este contraindicată suprimarea bruscă a tratamentului tranchilizant ; de aceea este prudent a se reduce treptat dozele folosite curent, întreruperea administrării substanței să fie precedată de folosirea unei doze zilnice minime, chiar ineficace.

Tulburări de vedere pot să apară în timpul tratamentului cu substanțe tranchilizante, în special după folosirea benactizinei, hidroxizinei și diazepamului.

Astfel bolnavii se plîng de *înceţoşarea vederii, diplopie, tulburări de acomodare* care în unele cazuri pot îngreuna conducerea tratamentului. În cazurile în care persoanele care urmează acest tratament își desfășoară activitatea profesională, randamentul va fi mai mic și, în unele situații, tulburările de vedere induse terapeutic pot fi cauza unor accidente de muncă (la strungari, frezori etc.).

Apariția acestor tulburări este legată de administrarea repetată a substanțelor tranchilizante, după o perioadă de 10—14 zile de la instituirea tratamentului respectiv. După suprimarea tratamentului tulburările de vedere persistă încă un timp aproximativ asemănător cu perioada de latență, în general mai mare decît cel necesar eliminării complete a substanței din organism.

Mecanismul de producere a tulburărilor de vedere este de ordin neurovegetativ, fiind legat de capacitatea acestor substanțe de a inhiba activitatea sistemului negativ parasimpatic. Suprimarea controlului parasimpatic asupra musculaturii intrinsece a ochiului are ca urmare *midriaza* și *imposibilitatea adaptării la lumină,* expresie a paraliziei musculaturii netede circulare a irisului. În aceste condiții se produce perturbarea echilibrului vegetativ vagosimpatic la nivelul musculaturii intrinsece a ochiului, cu creșterea tonusului musculaturii radiare a irisului, inervată de sistemul simpatic.

Contraindicarea formală a medicației tranchilizante la copii, în mod special a diazepamului, are în vedere evitarea *cicloplegiei,* paralizia acomodației fiind foarte supărătoare la această vîrstă dată fiind intensitatea mare a procesului de acomodație. Ea se caracterizează prin tulburarea vederii de aproape, care, uneori, poate fi supărătoare, caz în care bolnavul nu poate distinge bine obiectele din jurul său. Prelungirea cicloplegiei poate duce la *fotofobie* care, practic, împiedică orice activitate.

Creşterea presiunii intraoculare este constatată mai ales la persoanele la care preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. La acestea, administrarea substanțelor tranchilizante înzestrate cu capacitate parasimpaticolitică poate agrava un glaucom preexistent sau poate declanșa un puseu acut pe fondul de glaucom cronic.

Mecanismul creșterii presiunii intraoculare este consecința a doi factori :

— creșterea permeabilității și dilatarea vaselor irisului, care favorizează formarea de umoare apoasă ;

— împiedicarea scurgerii umorii apoase, ca urmare a îngustării și comprimării canalelor Schlemm și a spațiilor Fontana la nivelul unghiului iridocornean, prn contracția mușchiului radiar al irisului.

Dacă tulburările procesului de acomodare care apar ca efect secundar nedorit al medicației tranchilizante, sînt numai supărătoare pentru bolnav,

Scanned with OKEN Scanner

în schimb creşterea presiunii intraoculare poate constitui un accident terapeutic de gravitate mare.

Pentru evitarea acestuia, este recomandabil ca înainte de administrarea tranchilizantelor, în special a diazepamului — substanţa din această clasă cu cea mai largă utilizare în prezent —, să ne interesăm asupra unei eventuale existenţe a glaucomului la bolnavul respectiv. Starea presiunii intraoculare poate fi apreciată, în mare, prin palparea polului anterior al globului ocular. Unii autori contraindică formal diazepamul la bolnavii care suferă de glaucom.

Tulburări urinare, interesînd în special actul de micţiune, pot apărea în timpul tratamentelor de lungă durată cu substanţe tranchilizante, acest efect evoluînd concomitent cu tulburările de vedere. Unii dintre bolnavii care urmează acest tratament se plîng de dificultate la urinat ; pentru eliminarea urinii acumulată în vezică, este nevoie de antrenarea contracţiei masei musculare a abdomenului, deoarece musculatura netedă vezicală este lipsită de controlul tonic şi contractil pe care-l exercită în mod normal sistemul parasimpatic. Scăderea tonusului vezical şi eventualul obstacol realizat de adenomul periuretral constituie principalii factori care duc la imposibilitatea activităţii contractile şi la dificultatea evacuării urinii acumulate în vezică.

Administrarea substanţelor parasimpaticomimetice (fizostigmină, ezerină, neoezerină, acetilcolină) poate duce în scurt timp la reluarea activităţii contractile a musculaturii vezicii urinare.

Manifestările cutanate sînt relativ rar întîlnite în timpul tratamentelor cu substanţe tranchilizante şi, fiind în general de mică intensitate, pot trece nesesizate sau necorelate cu medicaţia respectivă. Apar în general în legătură cu primele administrări ale substanţelor respective, însă uneori se pot manifesta după 2—3 săptămîni de la instituirea tratamentului respectiv. Ele se caracterizează prin *erupţii cutanate* diferite : *eritematoase, papuloase, maculare, pruriginoase, urticariene,* localizate sau generalizate, care de cele mai multe ori dispar după cîteva zile (pînă la 7—10 zile) spontan sau în urma administrării medicaţiei antialergice (antihistaminice de sinteză, săruri de calciu, hiposulfit de sodiu etc.).

Mecanismul de producere a erupţiilor cutanate este foarte probabil alergic, acestea reprezentînd o formă de manifestare a hipersensibilizării organismului la substanţa respectivă. Interesant este faptul că, spre deosebire de alte substanţe care produc tulburări cutanate prin mecanism alergic, substanţele tranchilizante nu ajung niciodată la forme grave, de tipul dermatitei exfoliative. De altfel nici tulburările hematologice, produse de medicaţia tranchilizantă, tot prin mecanism alergic, nu au gravitate mare din punctul de vedere al prognosticului.

Tulburări în sfera sexuală sînt rareori întîlnite ca efecte nedorite ale tratamentului tranchilizant, dar ele trebuie avute totdeauna în vedere, deoarece pot preta la confuzii de diagnostic. Astfel, *modificarea libidoului,* fie în sensul creşterii, fie în cel al scăderii sale, *diminuarea potenţei,* care poate evolua pînă la *impotenţă sexuală* şi *frigiditate,* sînt tulburări funcţionale menţionate de diferiţi autori ca fiind induse de această medicaţie. S-au mai constatat modificări ale ciclului menstrual, ca de exemplu *menoragie* şi *in-*

Scanned with OKEN Scanner

hibarea ovulației. În privința funcției de reproducere însă, părerile sînt împărțite: în timp ce unii autori consideră că substanțele tranchilizante au acțiune antiovulatorie, alții, din contră, susțin că această medicație are capacitatea de a favoriza fertilitatea femeilor sterile anterior.

Mecanismul de producere a tulburărilor funcționale sexuale nu este lămurit; este posibil ca acestea să fie în mare parte consecința acțiunii sedative central-nervoase pe care o exercită substanțele tranchilizante. Indiferent de mecanismul fiziopatologic, în scurt timp de la suprimarea tratamentului are loc revenirea la normal a tuturor funcțiilor sexuale dereglate în timpul administrării substanțelor respective.

Potențarea acțiunii deprimante a alcoolului constituie un tip de efect secundar nedorit, mai mult neplăcut decît grav, deoarece ingerarea de alcool în timpul tratamentului cu substanțe tranchilizante (chiar în doze mici, administrate sporadic) favorizează instalarea intoxicației acute cu alcool, chiar dacă s-au consumat cantități mici, care altfel nu duceau la instalarea stării de beție.

La începutul introducerii în terapeutică a substanțelor tranchilizante, cînd încă nu se cunoșteau toate aspectele farmacodinamice ale acestora, se remarcau frecvent aspecte neplăcute pentru persoana respectivă și chiar hazlii pentru cei din jur. Astfel, de exemplu, pentru evitarea emoțiilor puternice, a diminuării stării de hiperemotivitate multe persoane ingerau cîteva doze de tranchilizante; la întîlnirile ulterioare cu prieteni, prietene, logodnică, socri, delegații oficiale etc., cu care ocazie se consuma alcool (chiar și în cantități foarte mici) în foarte scurt timp se instala starea de beție care făcea pentru cei din jur impresie puțin plăcută. Pe măsura cunoașterii acestor aspecte, incidentele de acest fel au devenit tot mai rare și — lucru important — atunci cînd se produc, ele sînt corect interpretate.

În vederea evitării unor astfel de situații neplăcute sau chiar dăunătoare, este recomandabil a se evita ingerarea de alcool în timpul administrării substanțelor tranchilizante și, invers, este interzis acest tratament la persoanele care obișnuiesc să uzeze în mod constant de alcool.

Valoarea practică a medicației tranchilizante.

În utilizarea terapeutică a substanțelor tranchilizante trebuie să se aibă în vedere posibilitatea apariției efectelor secundare nedorite. Dacă la dozele mici, acestea sînt în general minime, utilizarea timp îndelungat și fără discernămînt a substanțelor tranchilizante poate să aibă consecințe mult mai grave. Acțiunea liniștitoare, necesară pentru majoritatea bolnavilor, a făcut ca aceste substanțe să fie folosite și la persoanele normale, în condițiile unor traume psihice, emoții puternice; s-a ajuns astfel la utilizarea lor exagerată — atît sub aspectul posologiei, cît și al duratei tratamentului. Astăzi s-a mers atît de departe cu utilizarea tranchilizantelor în diferite stări, care mai de care mai nejustificată (simple emoții, supărări de scurtă durată etc.), încît o mare parte din persoanele sănătoase au asupra lor un preparat tranchilizant, pe lîngă antinevralgice și țigări.

Rolul factorului cortical în instalarea acțiunii anxiolitice este atît de mare, încît inducerea sau suprimarea efectului tranchilizant au fost posibile prin condiționarea reflexă. La acest tip de medicație se stabilesc foarte

Scanned with OKEN Scanner

repede reflexe condiționate — pozitive și negative —, astfel încît o dată cu apariția unui nou preparat există impresia subiectivă că nu se mai obțin aceleași rezultate cu preparatele utilizate pînă atunci, deși acestea nu au ajuns să creeze obișnuință. Apariția unui nou preparat este urmată de un val de rezultate bune (induse în special prin sugestie de la o persoană la alta), care scad mult o dată cu apariția altui preparat de ultimă oră.

Utilizarea fără discernămînt a tranchilizantelor mai prezintă și un alt aspect, ale cărui consecințe se repercutează asupra economiei generale. Contrar punctelor de vedere inițiale, care considerau că — spre deosebire de sedative și hipnotice — tranchilizantele nu afectează percepția, că nu deprimă facultățile intelectuale și că, în general, nu modifică performanțele, cercetări ulterioare introducerii tranchilizantelor în terapeutică au demonstrat aspecte importante. Astfel, prin diferite modele experimentale și în special prin teste și studii ingenioase efectuate la om, s-a constatat că substanțele tranchilizante determină — în raport cu doza și cu durata tratamentului — deprimarea performanțelor fizice și intelectuale.

Reducerea sau suprimarea pe cale medicamentoasă a stării de ușoară tensiune, ca și a discretei stări de anxietate fiziologică, caracteristice activității normale a individului, au drept consecință scăderea interesului pentru lucru, indiferența și, consecutiv, scăderea performanțelor individuale. Utilizarea cronică a medicației tranchilizantă creează obișnuință, prin adaptarea celulară și creșterea metabolizării substanței. Astfel poate să apară dependența fizică pentru medicament, ca și sindromul de abstinență în cazul întreruperii bruște a medicației. Manifestările acestui sindrom sînt deseori greu suportate de bolnavi (anxietate, insomnie, anorexie, tresăriri musculare, tremor, ataxie, vărsături), care, în aceste condiții, preferă să continue tratamentul.

Medicația tranchilizantă trebuie folosită cu discernămînt, în vederea reducerii sau suprimării stării de anxietate, prezentă la majoritatea bolnavilor, ca și pentru interferarea unor verigi ale lanțului patogenic al bolii respective. Efectele secundare nedorite vor fi astfel lipsite de importanță, practic nule, iar valorificarea acțiunii principale va fi maximă.

NEUROLEPTICE

Neurolepticele sau tranchilizantele majore sînt substanțe care, pe lîngă acțiunea tranchilizantă, au capacitatea de a readuce la normal excitabilitatea mult crescută din cadrul bolilor psihice ; în plus, ele au numeroase și variate efecte secundare care pot fi dorite sau nedorite, în funcție de condiția patologică respectivă, cea mai mare parte dintre ele fiind utile în terapeutica generală. Intensitatea mult mai mare a acțiunii lor sedative asupra sistemului nervos central, în comparație cu a substanțelor tranchilizante, le conferă acestora valoare superioară în cadrul complexului terapeutic al psihozelor acute sau cronice.

Principalele grupe de substanțe neuroleptice sînt : a) alcaloizii din Rauwolfia ; b) derivații de fenotiazină și c) substanțe cu alte structuri chimice.

Scanned with OKEN Scanner

ALCOLOIZII DIN RAUWOLFIA

Extraşi din speciile *serpentina* şi *canescens*, alcaloizii din Rauwolfia se împart, din punctul de vedere al acţiunii, în două grupe :

— cu acţiune predominant centrală : rezerpina, deserpidina şi rescinamina ;

— cu acţiune predominant periferică — simpaticolitică şi adrenolitică : ajmalina, raubazina, sarpagina, serpentina, rauwoloscina.

Principalul alcaloid utilizat în terapeutică, atît pentru acţiunea centrală, cît şi pentru cea periferică este rezerpina.

Majoritatea acţiunilor farmacodinamice şi terapeutice ale rezerpinei au în esenţă două caracteristici principale :

— se manifestă după un timp de latenţă de peste 24 de ore şi

— durează timp de cîteva zile (putînd merge de la 2 pînă la 7—10 zile) după eliminarea lor completă din organism.

Aceste particularităţi farmacodinamice, împreună cu altele, au dus la concluzia că substanţa îşi exercită acţiunea interferînd cu o serie de procese biologice naturale pe care le modifică în ritm lent, însă în mod persistent. S-a dovedit astfel să rezerpina acţionează prin eliberarea de 5-hidroxitriptamină (serotonină) din sistemul nervos central ; cum eliberarea şi refacerea serotoninei — unul dintre mediatorii chimici ai transmiterii sinaptice la nivelul sistemului nervos central — are loc lent, acesta imprimă rezerpinei particularităţile sale farmacodinamice care de altfel sînt valorificate în terapeutică. Acţiunea rezerpinei este însă mult mai complexă decît cea antiserotoninică ; este foarte probabil că substanţa modifică conţinutul în adrenalină şi noradrenalină — mediatorii chimici ai sistemului vegetativ simpatic — al ţesutului cerebral şi în mod direct unele procese metabolice ale celulei. Sediul predominant al acţiunii se află la nivelul substanţei reticulate ascendente.

Drept consecinţă a acestor modificări biochimice, rezerpina produce o sedare cu tendinţă la somn, adinamie şi liniştirea bolnavilor cu manifestări de tip psihotic. Chiar în cazurile în care rezerpina se foloseşte ca antihipertensiv — în doze mici, de ordinul fracţiunilor de miligram — ea poate produce, în mod secundar, deprimarea anumitor funcţii psihice, fapt pentru care este contraindicată la persoanele cu tendinţă la depresiune psihică.

Dintre efectele secundare nedorite ale rezerpinei, cele mai importante sînt cele cardiovasculare (bradicardia, scăderea presiunii sanguine, congestia mucoasei nazale), digestive (hipersecreţie salivară şi gastrică, greţuri, diaree, ulceraţii ale mucoasei digestive), tulburări motorii (sindrom parkinsonian), tulburări funcţionale ale glandelor cu secreţie internă (stimularea glandelor suprarenale, inhibarea funcţiei tiroidiene, apariţia secreţiei lactate) etc. Dacă din punct de vedere calitativ, efectele secundare nedorite pe care le induce rezerpina atunci cînd se folosesc doze mici, respectiv în tratamentul hipertensiunii arteriale, sînt asemănătoare cu cele produse prin utilizarea dozelor mari, în tratamentul diferitelor stări psihotice, în schimb, în acest din urmă caz intensitatea şi frecvenţa accidentelor terapeutice sînt mult mai mari, dat fiind dozele de 10 pînă la 100 de ori mai mari decît în primul caz.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît utilizarea dozelor mari de rezerpină constituie apanajul exclusiv al psihiatriei, accidentele terapeutice care apar în acest caz nu se înscriu în preocupările şi în tematica lucrării de faţă. Folosirea în practica terapeutică curentă a rezerpinei în scop antihipertensiv este grevată de diferite efecte secundare nedorite care sînt descrise la capitolul „Efecte secundare ale medicaţiei antihipertensive".

DERIVAŢII DE FENOTIAZINĂ

Aceştia se caracterizează printr-o multitudine de efecte farmacodinamice, dintre care acţiunea neuroleptică are intensitatea cea mai mare.

Cele mai utilizate substanţe din această clasă sînt :

— promazina (Romtiazin, Delazin, Sparin) ;
— clorpromazina (Clordelazin, Largactil, Plegomazin) ;
— levomepromazina (Nozinan) ;
— acepromazina (Plegicil) ;
— proclorperazina (Emetiral, Stemetil) ;
— tioridazina (Meleril) ;
— tioproperazina (Majeptil).

Pe lîngă acţiunea principală tranchilizantă şi antipsihotică, de intensitate mai mică sau mai mare decît a clorpromazinei, — capul de serie al acestei clase de medicamente — derivaţii de fenotiazină au şi alte acţiuni, particulare fiecărei substanţe în parte, care le conferă acestora indicaţii terapeutice speciale.

Dintre derivaţii de fenotiazină de cea mai largă utilizare în terapeutica generală se bucură clorpromazina, în raport cu care se evaluează, atît efectele principale, cît şi cele secundare — dorite sau nedorite — ale celorlalte substanţe din această clasă.

Clorpromazina, pe lîngă faptul că este cel mai utilizat dintre neuroleptice este şi primul derivat fenotiazinic introdus în terapeutică, în anul 1950 ; el a surprins pe cercetători şi pe clinicieni prin multitudinea şi varietatea de efecte farmacodinamice pe care le are. Pentru a sugera această gamă „largă" de acţiuni, prima denumire comercială a substanţei a fost de Largactil.

Clorpromazina are, în funcţie de doză, acţiune tranchilizantă sau neuroleptică. Ea produce liniştea bolnavilor cu diferite forme de psihoze, reducînd agitaţia psihomotorie, stările confuzionale ; în cazul stărilor de agitaţie însoţite de tendinţă la violenţă, acestea sînt înlocuite cu o stare de relaxare psihică şi atitudine conciliantă. La doze mici şi moderate, administrarea clorpromazinei, ca şi a tuturor derivaţilor fenotiazinici de altfel, nu produce modificări ale cunoştinţei, ale activităţii intelectuale sau a celei fizice.

Toate substanţele din această clasă au capacitatea de a potenţa în mod considerabil efectele substanţelor deprimante ale sistemului nervos central (sedative, hipnotice, narcotice, anticonvulsivante, analgezice—antipiretice), proprietate valorificată, atît în terapeutica generală, cît şi în anestezologie şi psihiatrie. Tot ca urmare a efectelor deprimante centrale, clorpromazina are acţiune hipotermizantă, antiemetică, anticonvulsivantă şi hipotensoare.

Scanned with OKEN Scanner

Multitudinea acţiunilor clorpromazinei este reflectată şi de efectele vegetative marcate de tip adrenolitic, parasimpaticolitic, ganglioplegic şi antihistaminic pe care le posedă substanţa. În plus, la acestea se mai adaugă capacitatea de a inhiba procesele metabolice celulare, respectiv scăderea consumului de oxigen, acţiune care alături de cea hipotermizantă, conferă clorpromazinei o importantă valoare în realizarea hibernaţiei artificiale. În schimb, acţiunea anestezică locală, cu toate că este superioară multor substanţe anestezice locale, nu poate fi valorificată în terapeutică, din cauza iritaţiei locale puternice pe care o produce.

Mecanismul acţiunii tranchilizante şi neuroleptice pe care o exercită derivaţii fenotiazinici este în mare parte asemănător cu cel al substanţelor tranchilizante minore, însă mult mai complex decît al acestora. Sediul principal al acţiunii este reprezentat de substanţa reticulată ascendentă, cu unele particularităţi şi anume :

— posibilitatea scăderii pe cale umorală a activării substanţei reticulate ;

— posibilitatea inhibării pe calea aferenţelor vagale şi a celor sinocarotidiene, a formaţiunii reticulate ;

— posibilitatea diminuării pe cale nervoasă a activării substanţei reticulate ; are loc în acest caz înlocuirea activităţii corticale rapide prin unde lente, neregulate.

Efectele secundare nedorite sînt, cu unele variaţii de la o substanţă la alta, aproximativ asemănătoare cu ale clorpromazinei, pe care din acest motiv o vom folosi ca substanţă de referinţă. Trebuie remarcat polimorfismul manifestărilor clinice şi al modificărilor biologice care apar ca efecte nedorite ale derivaţilor fenotiazinici. Dintre cele mai importante accidente trapeutice pe care le poate induce acest tip de medicaţie în utilizarea terapeutică curentă sînt tulburările digestive, cardiovasculare, neuropsihice, hematologice, endocrine şi cele de sensibilizare.

Manifestările digestive sînt variate ca formă de manifestare şi intensitate, frecvenţa cea mai mare constatîndu-se în cazul tratamentelor de lungă durată iar gravitatea cea mai mare este legată de dozele mari folosite pentru acţiunea antipsihotică.

Astfel bolnavii care urmează tratamentul cu derivaţi fenotiazinici se plîng de uscăciunea mucoasei bucofaringiene, senzaţia de amar, greţuri, epigastralgii, senzaţia de arsuri retrosternale, vărsături, diaree.

Senzaţia de uscăciune a mucoasei bucofaringiene, mai mult supărătoare, jenantă pentru bolnav, decît gravă, este întîlnită relativ frecvent în tratamentele de lungă durată cu aceşti derivaţi. Este vorba de acţiunea de inhibare a secreţiei glandelor salivare principale (submaxilare, submandibulare, parotide) şi a celor secundare, produsă prin mecanism, vegetativ şi anume suprimarea controlului parasimpatic al acestor glande. Această acţiune este diferită de la un preparat fenotiazinic la altul, în funcţie de capacitatea parasimpatolitică a fiecăruia.

Senzaţia de amar este consecinţa pe de o parte, a diminuării secreţiei salivare şi pe de alta a eliminării unor cantităţi mici de substanţă secretată prin salivă (care imprimă acesteia un gust amar, metalic).

Scanned with OKEN Scanner

Fetorul ex ore este, foarte probabil, consecința tot a scăderii cantitative a secreției salivare ; ca urmare, curățarea cavității bucale care se face în mod fiziologic cu ajutorul salivei, în aceste condiții este deficitară, resturile alimentare neeliminate dintre pliurile mucoasei, ca și epiteliile descuamate fiziologic (mucoasa linguală, bucală, faringiană), resturile alimentare din spațiile interdentare, sau din cavitățile patologice dentare care reținionează fiind suficiente pentru a explica aceste aspecte neplăcute legate de utilizarea derivaților de fenotiazină.

Durerile epigastrice, greturile și vărsăturile sînt în general ritmate de administrarea medicației respective, apărînd la scurt timp de la ingerarea preparatului respectiv, fiind legate aproape exclusiv de calea orală de administrare ; numai în mod excepțional se produc vărsături după introducerea parenterală a derivaților de fenotiazină, aceasta cu atît mai mult cu cît toți au acțiune importantă antiemetică. La scurt timp după ingerarea preparatului respectiv bolnavii pot avea dureri abdominale cu maximum de intensitate în epigastru, senzația de arsuri epigastrice și retrosternale, greturi și vărsături, ca expresie a acțiunii iritante locale pe care o exercită toți reprezentanții acestei clase și în special clorpromazina. De altfel acțiunea iritantă locală constituie, prin intensitatea mare a sa, factorul principal care împiedică valorificarea în practica terapeutică a acțiunii anestezice locale pe care o are clorpromazina. Atunci cînd iritația mucoasei gastrice este puternică se produce spasmul sfincterului piloric cu apariția vărsăturilor care sînt alimentare sau apoase și numai în mod excepțional bilioase.

După 1—2 ore de la administrarea substanței fenotiazinice respective, în mod particular a clorpromazinei, durerile epigastrice diminuează în intensitate și apoi dispar, greturile și vărsăturile încetează, putînd reapărea la administrările ulterioare.

Diareea, rareori întîlnită în cursul tratamentelor de lungă durată cu derivați fenotiazinici, constituie expresia afectării mucoasei rectale și a intestinului gros, rectocolita cu diaree profuză fiind un grav, dar din fericire rar, accident terapeutic pe care-l produc aceste substanțe. Incidența mai mare a sa este însă întîlnită în cursul tratamentelor antipsihotice cu rezerpină în doze mari.

Întîrzierea tranzitului intestinal mult mai frecvent constatată decît diareea, constituie forma de manifestare a acțiunii parasimpaticolitice a acestui tip de medicație. Într-adevăr, suprimarea controlului parasimpatic atît al tonusului cît și al peristaltismului intestinal pe de o parte și diminuarea secrețiilor exocrine digestive (salivară, gastrică, intestinală) pe de altă parte duc în mod necesar la întîrzierea tranzitului intestinal cu 12—24 de ore față de normal. În general nu pune probleme deosebite de tratament, deoarece constipația se rezolvă spontan sau prin mijloace alimentare sau medicamentoase relativ simple.

Pareza intestinală, sindromul subocluziv, dilatația acută de stomac sau de colon sînt dintre cele mai rare accidente terapeutice de ordin digestiv pe care le induce medicația fenotiazinică, însă și dintre cele mai grave. Ele se produc mai ales în urma folosirii dozelor mari de substanțe sau în tratamentele de lungă durată ale afecțiunilor psihice.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acțiunii acestui tip de efect nedorit este reprezentat de suprimarea bruscă și completă a controlului tonic și contractil al acestor segmente digestive, care are ca urmare relaxarea bruscă a structurilor musculare netede de la acest nivel.

Inhibarea dezvoltării florei microbiene intestinale, fără să fie unul dintre efectele nedorite grave ale medicației fenotiazinice, trebuie totuși luată în considerație atunci cînd în cursul tratamentului cu aceste substanțe apar tulburări digestive greu de interpretat. Într-adevăr cercetarea sistematică a florei microbiene intestinale la bolnavii care urmează tratament susținut antipsihotic cu acest tip de medicație a dus la constatări interesante. Astfel, după administrarea orală a acestor substanțe se reduce în mod simțitor flora microbiană a intestinului subțire ; aceasta însă revine în scurt timp dacă se administrează vitamine din complexul B iar regimul alimentar este bogat în vitamine și alimentele sînt ingerate sub formă ușor asimilabilă.

În vederea evitării sau reducerii tulburărilor digestive care pot apărea în tot timpul tratamentului cu derivați fenotiazinici este recomandabil a se respecta cîteva indicații. Dintre acestea, administrarea medicației respective după masă, respectiv evitarea ingerării acestor substanțe pe stomacul gol, permite scăderea pînă la dispariție a acțiunii iritante digestive. Tulburările de tranzit, atunci cînd devin supărătoare răspund bine la tratamentul cu substanțe parasimpaticomimetice care stimulează peristaltismul intestinal (prostigmina, neoezerina, fizostigmina, miostin etc.). Pareza intentinală și chiar ileusul dinamic beneficiază de medicația parasimpaticomimetică în doze mari și în ritm susținut pînă la normalizarea situației.

Pentru evitarea tulburărilor digestive disbacteriene nu pare lipsită de valoare practică asocierea, mai ales în cazurile tratamentelor de lungă durată cu derivați fenotiazinici, a medicației vitaminice, în special a grupului B.

Manifestările cardiovasculare, sînt variate ca intensitate de la o substanță la alta, fiind caracterizate prin scădere tensională care poate evolua pînă la colaps și creșterea frecvenței ventriculare.

Scăderea tensiunii arteriale este semnalată de cele mai multe ori în cazurile în care s-au folosit doze mari de substanțe fenotiazinice, dar ea se poate produce și în cursul tratamentelor cu doze mici. Frecvența cea mai mare a efectelor secundare nedorite se constată mai ales după levomepromazină ; în acest sens trebuie reținut faptul că această substanță este larg folosită în terapeutica generală în doză de 25 mg tabletă sau 2 mg/tabletă (Minozinan). Scăderea valorilor tensionale interesează exclusiv presiunea sistolică, care marchează scădere de 10 pînă la 40 mm Hg.

În multe cazuri, se constată modificări ale tensiunii sanguine numai în ortostatism, în clinostatism, valorile tensionale rămînînd practic nemodificate în cursul tratamentului. Aceasta presupune alterarea reacțiilor vegetative compensatorii scăderilor tensionale produse de substanțele respective.

În unele cazuri, presiunea sîngelui scade mai mult, fapt care poate antrena stări lipotimice sau chiar colaps, mai ales în primele zile de la instituirea tratamentului, cînd încă nu s-a realizat stabilizarea echilibrului tensional. Merită menționate accidentele grave semnalate în literatură, de moarte subită la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, la care scăderea tensională produsă

Scanned with OKEN Scanner

de tratamentul fenotiazinic a provocat scăderea marcată a debitului coronarian, incompatibilă cu viața. De asemenea, la persoanele cu ateroscleroză, cu localizare predominant cerebrală pot, de asemenea apărea scăderi accentuate ale presiunii sanguine, care pot fi responsabile de accentuarea deficitului de irigare coronariană și să fie cauză a insuficienței circulatorii acute cerebrale, generatoare de alte grave tulburări.

Mecanismul de producere a hipertensiunii arteriale este complex, în producerea lui participînd, pe lîngă acțiunea nervos-centrală a derivaților de fenotiazină și alți factori ca de exemplu : tulburările de coagulare, fragilitatea capilară pe care o prezintă în general bolnavii cu o sensibilitate mai mare la acest tip de medicație.

În vederea evitării modificărilor tensionale cu repercusiuni grave asupra organismului, este recomandabil ca tratamentul cu derivați de fenotiazină să se înceapă cu doze mici și, în funcție de necesități, să se crească progresiv doza, pînă la cea eficientă. Trebuie însă să se țină seamă de particularitățile reactivității fiecărui individ, care deseori influențează în mare măsură atît efectele dorite, cît și accidentele terapeutice. În cazul folosirii dozelor mici, este obligatoriu ca bolnavul să respecte poziția clinostatică timp de 1—2 ore după administrarea preparatului respectiv. La persoanele cu hipotensiune constituțională și la cele la care în timpul tratamentului se constată scăderi marcate tensionale, este prudent a se asocia medicație analeptică cardiovasculară. În acest sens, foarte util este bemegridul (Megimid), nicetamida și pretcamida în doze moderate.

Tahicardia — frecvent întîlnită în cursul administrării substanțelor fenotiazinice, se caracterizează prin creșterea frecvenței cardiace cu 20—40 bătăi/minut, ritmul menținîndu-se tot timpul regulat. Examenul ECG. evidențiază modificări electrice de tip tahicardie sinuzală. În general, fără traducere clinică subiectivă, tahicardia uneori este percepută de către bolnav ca senzație de disconfort, stare de tensiune psihică, anxietate, care dispar însă pe măsură ce alura ventriculară revine spre valori normale.

Pentru evitarea tahicardiei și a tulburărilor pe care le poate declanșa, se impune aceeași atitudine terapeutică ca și în cazul evitării hipotensiunii, și anume, creșterea progresivă a dozelor ; uneori asocierea la tratamentul fenotiazinic a rezerpinei în doză mică, pe lîngă acțiunea de potențare a acțiunii sedative centrale, realizează diminuarea sau chiar neutralizarea efectului tahicardizant a acesteia ca urmare a acțiunii cronotrop negative a rezerpinei.

Prin asocierea celor două tulburări de ordin cardiovascular (hipotensiunea și tahicardia) în cursul tratamentului cu derivați fenotiazinici, se poate produce diminuarea debitului circulator în sectoarele esențiale ale organismului (cerebral, cardiac, renal), care, asociate cu fondul patologic aterosclerotic, pot declanșa accidente tromboembolice coronariene, cerebrale, pulmonare.

Tromboflebitele au fost semnalate în cursul tratamentului fenotiazinic, în special cu clorpromazină, frecvența cea mai mare constatîndu-se după administrarea i.v. a substanței. Dacă acțiunea iritantă pe care o exercită substanța asupra endovenei poate constitui o explicație suficientă pentru manifestările tromboflebitice și periflebitice localizate la nivelul venei în care s-a injectat substanța, în schimb, localizarea la membrele inferioare a trombo-

Scanned with OKEN Scanner

flebitelor presupune existența și a altor factori etiopatogenici. În acest sens, trebuie avute în vedere starea de trombofilie sanguină pe care o induce medicația fenotiazinică, precum și hipercoagulabilitatea ce caracterizează fondul aterosclerotic. Diluarea cantității de substanță fenotiazinică administrată o dată în cca. 250 ml soluție clorurată izotonică, este capabilă să evite iritarea endoteliului venos ; dezavantajul acestui procedeu e minim (imobilizarea bolnavului pe tot timpul perfuziei), în raport cu înlăturarea efectului iritant asupra entoteliului venos.

Manifestările cutanate pot apărea, uneori, în timpul tratamentului cu derivați fenotiazinici în proporție variind după autori de la 3% pînă la 10% din totalul bolnavilor. Ceea ce merită să rețină atenția practicienilor este varietatea mare a formelor de manifestare a accidentelor terapeutice de acest tip care merg de la erupții cutanate diferite, edeme angioneurotice, eritrodermie, pînă la dermatită de contact și fotosensibilizare.

Erupțiile cutanate eritematoase, maculare, papuloase, pruriginoase, urticariene, localizate sau generalizate, depind în mare măsură de doza și de calea de administrare. Astfel după injectare intramusculară deseori erupția se localizează în jurul regiunii unde s-a introdus substanța, de unde eventual se poate generaliza. După administrare pe cale i.v., erupția este de regulă generalizată de la început, fiind însoțită și de alte manifestări alergice.

Edeme angioneurotice apar rar, în majoritatea cazurilor însoțind alte tulburări cutanate produse prin mecanism alergic. Momentul apariției este diferit, în general situîndu-se în primele 2—3 săptămîni de tratament. Sînt puțin importante, deoarece de cele mai multe ori ele dispar spontan în cîteva zile.

Fotosensibilizarea constituie un accident terapeutic, suficient de grav pentru a merita să fie avut în vedere totdeauna atunci cînd se recomandă tratamentul cu derivați de fenotiazină.

Este vorba de apariția unei erupții eritematoase cu aspect erizipeloid, localizată în special la față, în regiunea cervicală și dorsală, pe antebrațe și mîini; toată suprafața tegumentară interesată este infiltrată, proeminînd față de tegumentele din jur. În cazurile grave, erupția eritematoasă se generalizează luînd aspect de *eritrodermie*, situație în care modificărilor cutanate li se adaugă și alte manifestări de ordin general, ca de exemplu ascensiune termică (38—40°), alterarea stării generale, scăderea marcată în greutate, leucocitoză.

Mecanismul de acțiune al capacității fotosensibilizante a derivaților de fenotiazină este legat de particularitățile metabolice ale substanțelor respective, în special ale celor clorate, de a se fixa în mod electiv la nivelul țesutului cutanat. Aici ele au proprietatea de a concentra mari cantități de energie luminoasă, determinînd, în cazul expunerii la soare a bolnavilor care urmează tratament fenotiazinic, eriteme solare care uneori pot fi destul de grave. În sprijinul acestui punct de vedere pledează negativitatea testelor cutanate de sensibilitate la medicament, pe de o parte, și pozitivitatea testului la raze ultraviolete.

În lipsa intervenției terapeutice, manifestările cutanate de fotosensibilizare se perpetuează și se agravează progresiv. Tratamentul glucocorticoid direct (delta-cortizon sau dexa metazon) sau indirect efectuat cu ACTH în

Scanned with OKEN Scanner

vederea stimulării secreției endogene de hormoni glucocorticoizi, împreună cu cel antibiotic (penicilina fiind cea mai indicată), este capabil să ducă la retrocedarea tuturor tulburărilor subiective și obiective în circa 2—4 săptămîni. La administrările ulterioare tabloul clinic reapare cu intensitate mult mai mare decît prima dată, răspunzînd tot mai greu la tratamentul hormonal și antibiotic.

Dermita de contact constatată numai în mod excepțional la persoanele care urmează tratamentul cu derivați fenotiazinici este destul de des întîlnită la persoanele care manipulează acei derivați ale căror tegumente vin în contact cu substanțele respective. Este vorba de personalul medical și de muncitorii din fabricile de medicamente în care se produc acești derivați; de altfel acest tip de accidente medicamentoase a fost descris inițial la persoane din aceste fabrici care lucrează în secțiile de sinteză a fenotiazinelor. Plecîndu-se de la aceste constatări, s-a introdus pe plan general obligativitatea izolării ermetice a întregului proces de fabricație și prelucrare a acestei grupe de substanțe medicamentoase. La foarte scurt timp după introducerea acestor norme de protecția muncii incidența dermitei de contact a scăzut foarte mult, pînă aproape de dispariție la această categorie de persoane.

În aceste cazuri denumirea acestui accident ca terapeutic este improprie, definirea ca accident medicamentos fiind cea corectă. La personalul medical care manipulează aceste preparate pot apare erupții eritematoase localizate la părțile expuse în mod natural la soare, uneori îmbrăcînd aspect urticarian, însoțite de edem Quincke. Alteori, de la început leziunile cutanate se manifestă sub formă de eczemă uscată sau exsudativă, localizată la extremități, atît la mîini cît și la picioare.

Mecanismul de producere a dermitei de contact, cît și a celorlalte tulburări cutanate, cu excepția fotosensibilizării care are anumite particularități fiziopatologice, este alergic, aceasta reprezentînd forme de manifestare a sensibilizării organismului la acest grup de substanțe medicamentoase.

Tratamentul dermitei de contact vizează hiposensibilizarea nespecifică, deoarece desensibilizarea specifică nu a dat rezultatele sperate. În acest sens se recomandă ca tratament general hiposulfitul de sodiu, sulfatul de magneziu, autohemoterapia, vitamina PP, iar ca tratament local derivați glucocorticoizi în pomezi (Sinalar, Locacorten etc.).

Tulburări morfofuncționale hepatice au fost constatate la scurt timp de la introducerea în terapeutică a derivaților de fenotiazină, mai ales în cazurile în care se folosesc doze mari administrate timp îndelungat. Colorația în galben a tegumentelor și mucoaselor a fost prima manifestare patologică ce a atras atenția asupra unei suferințe hepatice. Instalarea icterului se face în general între 3-a și a 5-a săptămînă de la instituirea tratamentului cu dirivați fenotiazinici, precedată în cele mai multe din cazuri de tulburări digestive: *grețuri, balonări abdominale, diminuarea apetitului* și chiar *anorexie*. Se constată modificări de culoare ale scaunului — hipocromie — și ale urinii — hipercromie — cu modificări corespunzătoare ale reacțiilor biochimice. Fără să fie obligatorii, *pruritul* și *diareea* întregesc, în multe cazuri, tabloul clinic. Examenul clinic al bolnavului pune în evidență creșterea dimensiunilor ficatului, iar explorările funcționale hepatice atestă existența unei activități transaminazice și fosfatazice alcaline crescute a serului, hiper-

Scanned with OKEN Scanner

colesterolemie, în special pe seama fracțiunii neesterificate. Tubajul duodenal aduce date importante în vederea interpretării corecte a mecanismului de producere a icterului fenotiazinic. Astfel, scăderea cantității de bilă constatată în tot timpul efecturării acestei explorări, și în special a bilei hepatice sugerează, împreună cu datele biochimice, un mecanism colostatic în producerea icterului. Puncția — biopsie hepatică aduce date histopatologice care certifică existența colostazei care apare secundar obstrucției biliare intrahepatice: sînt constatate aproape în toate cazurile inflitrate limfoplasmocitare în spațiile periportale, care sugerează intervenția unei componente alergice în producerea acestui accident terapeutic.

Datele din literatură privitoare la frecvența icterului fenotiazinic sînt unanime în aprecierea că la aproximativ 4% dintre bolnavii care urmează tratament cu clorpromazină o perioadă mai lungă de 2—3 săptămîni se produce acest accident terapeutic. În rest, pentru celelalte substanțe din această clasă, incidența icterului este cel puțin de 10 ori mai mică, ea variind, după autori, între 0,1% și 0,5%.

Evoluția clinică a icterului fenotiazinic este de regulă benignă, atît manifestările clinice și modificările biologice și cele histopatologice dispărînd după 3—4 săptămîni de la apariție; majoritatea observațiilor clinice semnalează persistența asteniei de acompaniament timp de 4—6 săptămîni, rămînînd pentru o perioadă de cîteva săptămîni singura manifestare clinică ce amintește de acest tip de accident terapeutic.

Deoarece nu există în prezent un tratament eficient al icterului fenotiazinic, este prudent ca înainte de recomandarea unui derivat fenotiazinic, mai ales în cure prelungite, să se exploreze capacitatea funcțională hepatică, în vederea sesizării unor tulburări hepatice preexistente, care cresc incidența icterului medicamentos. În psihiatrie, această măsură de prudență devine obligatorie, avînd în vedere faptul că atît dozele cît și durata tratamentului fenotiazinic sînt mari, administrarea în scop antipsihotic a substanțelor din această clasă constituind factor favorizant al producerii icterului fenotiazinic.

Tulburările neuropsihice sînt întîlnite curent în timpul tratamentelor cronice și cu doze mari de fenotiazină și foarte rar în cazurile în care administrarea acestor substanțe se face intermitent sau pentru perioade scurte, iar dozele sînt mici. Diferite ca forme de manifestare și ca intensitate, manifesările neuropsihice care apar în cursul tratamentului fenotiazinic sînt mai mult dramatice decît grave; în formele severe cu toată gravitatea aparentă a tulburărilor neuropsihice, acestea dispar la cîteva zile după suprimarea administrării substanței respective.

Bolnavii care urmează tratamentul neuroleptic devin mult *mai calmi* decît înainte, *inactivi*, au *stări depresive* și *crize de anxietate*; uneori însă pe acest fond pot apărea stări de *agitație psihomotorie* care durează cîteva ore, după care dispar, rămînînd fondul depresiv. S-au citat chiar cazuri de *tentative de sinucidere* la bolnavii la care, dintre accidentele medicamentoase de tip neuropsihic, predomină anxietatea.

Studiile clinice efectuate în vederea aprecierii importanței tulburărilor neuropsihice au dus la constatări importante. În acest sens se consideră chiar că apariția în timpul tratamentului cu fenotiazine a diferitelor stări psihotice, a crizelor de anxietate, a sindromului depresiv, a tulburării raportu-

Scanned with OKEN Scanner

lui veghe-somn (somnolenţă diurnă şi insomnie nocturnă) urmate de stare euforică constituie un bun criteriu de apreciere a efectului terapeutic al curei neuroleptice, deoarece prevestesc rezultate bune

S-au mai semnalat însă şi tulburări mult mai grave decît cele anterioare, ca de exemplu : *agravarea stării psihotice* pentru care s-a instituit tratamentul fenotiazinic, instalarea unor *episoade confuzionale,* cu *depersonalizare* şi *derealizare ;* acestea se întîlnesc mai frecvent la bolnavii nevrotici supuşi tratamentului cu doze mari de neuroleptice.

Mecanismul de producere a manifestărilor neuropsihice care apar în cursul tratamentelor cu doze mari de fenotiazine este complex ; pe de o parte este vorba de exagerarea acţiunii deprimante central-nervoase a acestor substanţe, iar pe de altă parte intervine scăderea dinamogenezei, secundară efectului neuroleptic. Prin efectul astenian, medicaţia neuroleptică poate accentua starea de apatie şi adinamie care caracterizează diferitele stări psihotice sau nevrotice care beneficiază de acest tratament.

Pentru evitarea acestor accidente terapeutice este recomandabil ca tratamentul să se facă cu doze progresiv crescînde, modalitate care permite adaptarea mult mai bună a organismului la modificările complexe neurovegetative pe care le induce această medicaţie. Acest mod de administrare este cu atît mai util în terapuetica generală, cu cît terapia clorpromazinică se adresează aspectului patologic care acoperă zona dintre nevroze şi psihoze. Dozele de 25—75 mg/zi de clorpromazină (şi cele echivalente în cazul folosirii altor substanţe fenotiazinice) permit o bună acomodare a bolnavului, evitînd multitudinea de senzaţii penibile care apar la începutul tratamentului sau chiar mai tîrziu.

Sindromul parkinsonian constituie tulburarea neurologică cea mai importantă care este aşa de caracteristică medicaţiei fenotiazinice încît expresia de parkinsonism medicamentos a devenit aproape sinonimă cu cea de parkinsonism fenotiazinic. Acest sindrom se caracterizează prin sărăcirea activităţii motorii cu hipertonie, rigiditate, tremurări ale extremităţilor cu pierderea mişcărilor de balansare a mîinilor în timpul mersului. La examenul obiectiv al acestor bolnavi se constată hiperreflectivitate osteotendinoasă, reflexul Babinski unilateral sau bilateral, sialoree.

Caracteristica principală a sindromului parkinsonian fenotiazinic este variabilitatea mare a intensităţii tulburărilor respective în funcţie de doză şi de reactivitatea individuală.

Dacă însă apariţia manifestărilor neurologice complexe este întîlnită în cursul tratamentelor antipsihotice, în schimb la dozele mici şi medii de substanţe fenotiazinice folosite curent în terapeutica generală se întîlnesc mai ales modificări care traduc indirect existenţa tulburărilor extrapiramidale induse terapeutic. Astfel la bolnavii care urmează tratament sedativ neuroleptic cu clorpromazină prima modificare sesizată de bolnav sau de cei din jur este tulburarea scrisului, ca expresie a hipertoniei, rigidităţii şi hipokineziei musculaturii striate a membrelor superioare. Scrisul acestor persoane devine tremurat, cu tendinţă de reducerea înclinării spre dreapta a literelor, rîndurile şi dimensiunile literelor sînt mai scurte, iar literele nu mai au modulaţia lor caracteristică.

Scanned with OKEN Scanner

Explicația parkinsonismului fenotiazinic este corelată cu inhibiția dinamogenezei psihice și a reactivității afective, ceea ce sugerează că sediul inhibiției neuroleptice este reprezentat de zona mezencefalostriată. Aci se află situată formațiunea reticulată și sistemul extrapiramidal care sînt interesate în cursul tratamentului fenotiazinic în mod uniform sau, din contră, inegal, ceea ce explică polimorfismul manifestărilor neurologice și intesitatea acestora în cadrul sindromului parkinsonian medicamentos.

Instalarea parkinsonismului fenotiazinic se face lent, după o perioadă de latență de circa 3—4 săptămîni de la instituirea tratamentului ; frecvența sa crește paralel cu vîrsta. Este mai frecvent întîlnit la femei decît la bărbați, fondul encefalopatic constituind un factor favorizant al apariției acestui tip de accident terapeutic.

În clasa substanțelor fenotiazinice capacitatea de a induce parkinsonismul este diferită de la o substanță la alta, fiind minimă pentru clorpromazină și levomepromazină, medie pentru tioridazină și maximă pentru derivații fenotiazinici cu structură butirofenonică (Haloperidol, trifluperidol). De altfel, clasificarea substanțelor neuroleptice în sedative și incisive a avut în vedere, pe lîngă alte criterii, și capacitatea acestora de a produce tulburări de tip parkinsonian.

Tulburările neuropsihice care apar în cursul tratamentelor cu derivați de fenotiazină sînt total reversibile, ele dispărînd în cîteva zile, de obicei 3—7 zile, de la suprimarea tratamentului. Cînd nu este posibilă renunțarea la această medicație, atunci reducerea dozelor, administrarea de substanțe sedative și hipnotice sau antiparkinsoniene sînt modalități terapeutice care permit reducerea la minimum sau chiar neutralizarea efectelor secundare nedorite de tip neuropsihic.

Tulburări hematologice sînt rar întîlnite în cursul terapiei fenotiazinice, ele constînd în scăderea numărului de elemente ale seriei albe. Afectarea aproape exclusivă a seriei albe constituie o particularitate farmacodinamică și toxicologică a acestor substanțe, celelalte serii (trombocitară și eritrocitară) fiind practic neinfluențate. *Leucopenia* apare mai ales după administrări de lungă durată ale fenotiazinelor și nu este, în majoritatea cazurilor, alarmantă. Astfel, valori de 4 000 leucocite/mm³ în sîngele periferic pot fi întîlnite relativ frecvent în psihiatrie, unde se folosesc doze mari din aceste substanțe, fără a avea o semnificație patologică. În cazuri grave, scăderea numărului de leucocite din sîngele periferic poate fi mult mai mare, 2 000—1 000 de elemente/mm³ și în mod excepțional acestea pot scădea sub 1 000.

Agranulocitoza, prin raritatea sa și prin caracterul reversibil la scurt timp de la întreruperea tratamentului, nu ridică probleme deosebite de ordin toxicologic.

Mecanismul de producere a leucopeniei și agranulocitozei nu este cunoscut. Apariția lor precoce — în primele 2—3 săptămîni de la instituirea tratamentului — sau tardivă — după 2 luni de tratament — sugerează existența unui mecanism complex, atît de ordin alergic, cît și toxic direct leucocitar sau medular. Reversibilitatea rapidă, spontan sau în urma tratamentului substitutiv (transfuzii de sînge total sau de concentrat leucocitar), antibiotic și glucocorticoid a făcut inutilă cercetarea mecanismului acțiunii leucopenizante a derivaților fenotiazinici.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări respiratorii pot fi întîlnite uneori în cursul tratamentelor de lungă durată la persoanele în vîrstă, cu arterioscleroză cerebrală sau cu diferite bronhopneumopatii cronice.

Deprimarea central-nervoasă pe care o produc substanţele fenotiazinice asupra unor structuri bine difinite se poate extinde însă şi asupra centrilor respiratori ; deprimarea respiratorie centrală este puţin evidentă la persoanele normale şi accentuată la cele cu diferite afecţiuni generatoare de insuficienţă respiratorie. De aceea este recomandabil a se folosi cu prudenţă acest tip de medicaţie la persoanele în vîrstă, cu manifestări de arterioscleroză cerebrală şi la cele cu suferinţă cronică bronhopulmonară.

Efectele teratogene, mult discutate în literatură în ultimii 10 ani, constituie şi astăzi obiect de controversă ştiinţifică şi de ample cercetări experimentale şi clinice. Cercetarea potenţialului teratogen al fiecărei substanţe folosite în terapeutică constituie un imperativ al medicinei moderne. Aceasta, însă, presupune un efort material deosebit, volum mare de muncă, număr mare de experimentări, aspecte care îngreunează mult obţinerea unor date cu valoare absolută. În plus, faptul că această cercetare nu poate fi decît experimentală — pe animal — generează un procent tot mai mare de incertitudine, datele experimentale neputînd fi transpuse în patologia umană decît cu anumite rezerve. În problema malformaţiilor congenitale induse la copiii ai căror mame au urmat diferite tratamente în cursul sarcinii intervin o multitudine de factori, dintre care numai cîţiva sînt cunoscuţi, dar care nu pot permite concluzii cu valoare de generalizare. Astfel, dozele folosite, momentul instituirii tratamentului respectiv în raport cu vîrsta sarcinii, fondul patologic al gravidei etc., sînt tot atîtea probleme la care nu s-a dat încă un

Accidentele terapeutice grave pe care le-a produs talidomida, substanţă sedativă a sistemului nervos central, a ridicat pentru prima dată în literatură problema teratogenezei, cercetarea potenţialului malformativ congenital la nou-născuţi fiind acum obligatorie în cercetarea medicamentului. Absolutizarea acestui aspect este la fel de dăunătoare, însă, ca şi ignorarea sa ; astfel, transformarea teratogenezei dintr-o problemă medicală într-una medico-socială a dus la reconsiderarea unui număr de medicamente şi la studierea capacităţii teratogenice a tuturor medicamentelor din arsenalul terapeutic modern.

Rezultatele obţinute cu această ocazie, în loc să contribuie la lămurirea problemei, din contră, au creat confuzii şi mai mari. Astfel, s-a constatat că marea majoritate a substanţelor folosite în terapeutică, pot să producă malformaţii congenitale dintre cele mai variate la animalele de experienţă născute de mame care au primit în timpul perioadei de gestaţie, aceste medicamente. Medicamente foarte larg folosite în terapeutica generală, ca de exemplu aminofenazona, acidul acetilsalicilic, antibioticele, glucocorticoizii s-au dovedit a avea, în anumite condiţii experimentale, acţiune teratogenă. În măsura în care a fost posibilă cercetarea retrospectivă a datelor de literatură privitoare la această problemă, s-au constatat şi în patologia umană astfel de accidente medicamentoase. Dată fiind însă raritatea acestora, chiar dacă malformaţiile congenitale sînt imputabile medicaţiei respective, ele nu au valoare statistică semnificativă, în raport cu numărul extraordinar de mare de tratamente efectuate cu aceste substanţe. De aceea, este necesară o reconsiderare a întregii problematici a acţiunii teratogene a medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Medicația neuroleptică fenotiazinică a constituit obiectul a numeroase cercetări de acest fel în ultimul deceniu. Atenția deosebită care a fost acordată acestui tip de medicație este justificată pe de o parte, de largă utilizare terapeutică în perioada de graviditate, atît în scop sedativ, cît și antiemetic, pe de altă parte de asemănarea farmacodinamică cu talidomia, al cărei potențial teratogen este unanim recunoscut. Rezultatele acestor cercetări, atît experimentale, pe animal, cît și clinice, au adus o serie de date contradictorii. În acest sens, trebuie menționat faptul că există o multitudine de păreri, care merg de la negarea capacității teratogene a medicației fenotiazinice, pînă la absolutizarea acestui efect. În sprijinul punctului de vedere personal, fiecare autor aduce date care nu pot fi comparate cu ale altor autori, astfel încît, nu există un criteriu comun de apreciere a acestui accident terapeutic. De la cercetarea descendenților proveniți din mame cu diferite afecțiuni psihice, tratate cu medicație neuroleptică în toată perioada sarcinii, pînă la studierea statistică a unor loturi mari de copii proveniți din mame ce au făcut tratament sporadic cu aceste medicamente, metodele de cercetare au fost foarte variate. De aceea, și rezultatele contradictorii apărute în literatură pe această temă sînt, din acest punct de vedere, justificate. Pînă la obținerea unor date statistic valabile, este prudent a se evita administrarea derivaților de fenotiazină chiar în doze mici, sau administrate intermitent la femeile gravide, mai ales în primul trimestru al sarcinii. Sînt însă cazuri în care această medicație este absolut necesară, ca de exemplu în stările psihotice — situație în care este posibilă creșterea incidenței malformațiilor congenitale la acești copii. De altfel, legislația noastră în vigoare, ținînd cont de posibilitatea inducerii malformațiilor congenitale la nou-născuți, reglementează condițiile legate de întreruperea sarcinii apărute în timpul tratamentului cu aceste medicamente.

Tulburări funcționale ale glandelor cu secreție internă se constată uneori la tratamentele de lungă durată cu acești derivați.

Întîrzierea ovulației și a menstruației, atunci cînd tratamentul fenotiazinic s-a instituit în prima jumătate a ciclului menstrual, imediat premergătoare ovulației, recunoaște ca mecanism de producere inhibarea secreției de gonadotrofină hipofizară.

Declanșarea lactației la femeile negravide a fost constatată mai ales în cursul tratamentului stărilor psihotice cu derivați fenotiazinici ; explicația acestui efect se pare că este legată de acțiunea deprimantă pe care fenotiazinele, în general, și clorpromazina, în special, o exercită asupra hipotalamusului.

Obișnuința, dependența și sindromul de abstinență care apar în cursul tratamentelor fenotiazinice de lungă durată au aceleași particularități farmacodinamice ca și cele din cursul tratamentelor cu substanțe tranchilizante.

Tulburări oculare au fost semnalate în cursul tratamentelor de lungă durată cu neuroleptice în afecțiunile psihotice. Acestea constau în aparația unor depozite pe suprafața posterioară a corneei și în camera anterioară a ochiului. Alteori se constată opacifierea cristalinului pe zone strict delimitate, în unele cazuri opacifierea interesînd concomitent atît cristalinul, cît și corneea. Se consideră chiar că aceste modificări sînt patognomonice ; ele au particularitatea că nu afectează funcția vizuală.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTELE SECUNDARE ALE MEDICAȚIEI ANTISEROTONINICE

Descoperirea 5-hidroxitriptaminei și stabilirea rolului ei în diferite procese fiziologice și patologice a constituit punctul de plecare privind lămurirea unor mecanisme fiziopatologice și valorificarea în practica terapeutică a proprietăților substanțelor antiserotoninice.

Existența aminei biogene (serotonina, enteramina) în mucoasa intestinală și gastrică, în trombocite, ca și la nivelul sistemului nervos central a sugerat participarea 5-hidroxitriptaminei la motilitatea tubului digestiv și la activitatea fiziologică a sistemului nervos central.

Cercetările experimentale au evidențiat, pentru această substanță, o serie de acțiuni farmacodinamice, dintre care cele mai importante sînt : stimularea structurilor musculare netede de la nivelul diferitelor organe, stimularea peristaltismului intestinal, vasodilatație prin mecanism musculotrop, în anumite teritorii ; în ceea ce privește funcțiile cordului, acestea sînt stimulate de către 5-hidroxitriptamină, în special funcția contractilă (acțiunea inotrop-pozitivă) și excitabilitatea (acțiune batmotrop-pozitivă). De asemenea, au fost evidențiate cantități crescute de 5-hidroxitriptamină în cursul manifestărilor alergice, atît de sînge, cît mai ales la locul unde are loc conflictul antigen-anticorp, de unde și atribuirea unei anumite importanțe în geneza proceselor alergice, alături de histamină. Cercetările efectuate în vederea stabilirii rolului 5-hidroxitriptaminei în modificările vasomotorii din cadrul reacțiilor alergice au demonstrat participarea acestei substanțe și în procesele inflamatoare.

Studierea acțiunii acestei amine biogene în patologia umană s-a făcut mai ales în cazurile în care producerea ei este mult crescută peste normal — carcinoidul — și în care se realizează un adevărat sindrom de hiperserotoninemie : accelerarea tranzitului intestinal, colici abdominale, vasodilatație în special cutanată, tahicardie, dispnee. Dintre substanțele care fac parte din arsenalul terapeutic modern numeroase preparate au capacitatea de a inhiba acțiunile 5-hidroxitriptaminei ; dintre acestea mai importante sînt : substanțele simpaticolitice naturale (yohimbina, alcaloizii din secara cornută, harmina), sintetice (dietilamida acidului lisergic) și derivații de fenotiazină (clorpromazina).

Dintre toate aceste substanțe capabile să combată acțiunile fiziologice sau patologice ale 5-hidroxitriptaminei, în terapeutica curentă se folosesc dimetilamida acidului lisergic și derivații săi halogenați : dietilamida acidului

Scanned with OKEN Scanner

bromlisergic (Metisergid) şi butanolamida acidului metillisergic. Aceştia au fost utilizaţi iniţial în carcinoamele secretoare de 5-hidroxitriptamină, după care indicaţiile s-au extins şi în cazurile de migrenă rebelă al alte tratamente, unde se pare că acţionează inhibînd reacţiile vasculare produse de 5-hidroxitriptamină şi potenţînd răspunsul vasopresor la catecholaminele fiziologice.

Constatarea experimentală a acţiunii bronhiolospastice a 5-hidroxitriptaminei şi prezenţa la om a dispneei în sindromul de hiperserotoninemie a dus la concluzia că în mecanismul de producere a bronhiolospasmului din astmul bronşic intervine, într-o anumită măsură, şi această substanţă. De aici s-a născut ideea folosirii substanţelor antiserotoninice în tratamentul astmului bronşic, cu atît mai mult cu cît serotonina participă şi în geneza procesului alergic, proces care stă la baza celor mai multe cazuri de astm bronşic. Rezultatele, însă, în aceste cazuri, nu au fost cele scontate, din cauza slabei intensităţi a acţiunii şi a efectelor secundare nedorite, care pot induce tulburări mai mari decît afecţiunea pentru care s-a indicat această medicaţie.

Efectele secundare nedorite produse de derivaţii acidului lisergic (Metisergid, Deseril) folosiţi ca antiserotoninici pot să apară într-o proporţie de pînă la 20% din totalul bolnavilor care urmează acest tratament ; dintre cele mai frecvente sînt tulburările digestive, cardiovasculare şi neuropsihice.

Tulburările digestive sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu substanţe antiserotoninice ; ele apar, în cele mai multe din cazuri, imediat după administrarea substanţei respective şi dispar la 1—2 zile după suprimarea tratamentului.

Cel mai des bolnavii se plîng de-: *reducerea apetitului,* care poate merge pînă la *anorexie, greţuri, senzaţie de arsuri epigastrice, distensie abdominală, senzaţie de disconfort digestiv.*

Greţurile şi vărsăturile care apar precoce sînt provocate, în genere, de iritaţia de care o produc derivaţii acidului lisergic asupra mucoasei gastro-duodenale. De altfel manifestările iritative sînt caracteristice tuturor substanţelor medicamentoase care au ca structură de bază acidul lisergic (de exemplu alcaloizii din *Rauwolfia serpentina).* Administrarea după masă a acestor preparate reduce, într-o mare măsură, acest efect iritativ.

Faptul că tulburările digestive de tip iritativ apar nu numai după administrarea orală a substanţelor antiserotoninice denotă, pe lîngă un mecanism iritativ digestiv, şi o acţiune mai complexă.

Foarte probabil că o componentă importantă este reprezentată de tulburarea echilibrului vegetativ, care se traduce, pe plan clinic, prin apariţia unor efecte vegetative de tip secretor şi motor. Aceste efecte sînt cele mai evidente asupra aparatului cardiovascular (tahicardia) şi la nivelul aparatului digestiv. Astfel, stimularea secreţiilor exocrine se manifestă uneori prin *sialoree* şi creşterea secreţiei gastrice, cu creşterea corespunzătoare a puterii clorhidropeptice a sucului gastric. Acumularea de suc gastric în cantităţi mari în stomac poate produce *vărsături,* care, în general, sînt apoase şi numai rareori alimentare ; în cazul în care se asociază şi stimularea peristalatismului gastrointestinal, se poate produce *diaree.* Este, de asemenea, posibil ca în geneza tulburărilor digestive să intervină şi dereglarea funcţională a glandelor secretoare de enteramină sub influenţa tratamentului antiserotoninic.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările neuropsihice constituie cele mai importante dintre efectele nedorite ale acestui tip de medicație și cele care limitează, de cele mai multe ori, folosirea lor. Variate atît ca formă de manifestare, cît și ca intensitate, acestea pot merge de la *crampe* și *parestezii ale extremităților, amețeli somnolență sau anxietate*, pînă la tulburări psihice cu *alterări ale personalității*. Apariția unor comportamente bizare, tulburări grave ale personalității și *tentativele de sinucidere* fac ca această medicație să fie administrată numai în condițiile spitalizării bolnavului, sub strictă supraveghere medicală.

De altfel, acidul lisergic și derivații săi amidici — denumiți substanțe halucinogene — se folosesc în medicina experimentală pentru inducerea modificărilor de comportament și studierea modului în care acestea sînt influențate de diferite substanțe medicamentoase. La om aceste substanțe au fost folosite inițial în scop diagnostic, în formele fruste de schizofrenie în doze de 50—200 mg.

Denumirea de substanțe halucinogene se datorește faptului că după utilizarea repetată (uneori însă chiar de la primele administrări) provoacă stări halucinatorii, a căror durată este proporțională cu doza și cu durata totală a tratamentului. Majoritatea bolnavilor au *modificări ale percepției, în special ale celei vizuale:* obiectele apar altfel decît erau percepute anterior (în afara tratamentului cu derivați ai acidului lisergic), culoarea lor este mai strălucitoare, cu modificări bizare de formă și dimensiuni (apar subdimensionate sau supradimensionate), încît uneori acestor bolnavi le este greu să recunoască obiectele respective sau să le deosebească de altele.

Poate la fel de semnificative cu celelalte halucinații vizuale sînt *tulburările schemei corporale.* Bolnavii care urmează acest tratament percep în mod deformat corpul în întregime sau diferitele sale segmente: acestea apar mai mici sau mai mari, alungite sau turtite, fragmentate sau separate. Tulburările de percepție pot evolua pînă la o adevărată *dedublare a personalității;* în acest caz, bolnavul respectiv are senzația situării în afara propriului său corp, pe care îl privește și-l analizează de undeva din afară.

Manifestările neuropsihice sînt legate de structura chimică de bază — acidul lisergic —, schimbările, determinate de administrarea acestuia fiind capabile numai să reducă, dar nu să îndepărteze complet acțiunile neuropsihice.

Fără a se cunoaște mecanismul de producere a acestor tulburări psihice survenite sub influența tratamentului antiserotoninic, se presupune că el este legat de participarea 5-hidroxitriptaminei la asigurarea transmiterii sinaptice la nivelul sistemului nervos central (și aceasta, la rîndul ei, nesigură).

S-a emis ipoteza participării serotoninei în calitate de mediator chimic, alături de acetilcolină, al transmiterii sinaptice în hipotalamus, sistemul limbic și trunchiul cerebral. Antagoniștii serotoninei ar lipsi sistemul nervos de un factor important în activitatea lui funcțională, dereglarea acestuia fiind responsabilă de manifestările neuropsihice corespunzătoare.

Fibroza retroperitoneală indusă de tratamentul cu substanțe antiserotoninice folosite timp îndelungat în cazuri de migrenă rebelă, asociate la celelalte medicații, au fost descrise în ultimul timp. Acest efect secundar nedorit este citat rar în literatura medicală, deoarece nu are manifestări clinice sau biologice caracteristice, putînd trece deseori neobservat sau necorelat cu

Scanned with OKEN Scanner

această medicație. Acest accident terapeutic se poate manifesta clinic prin simptome sau semne datorită ischemiei într-un anumit teritoriu vascular sau (și) de iritație a tecii conjunctive-nervoase periarteriale. Derivații acidului lisergic apar astfel ca factor cauzal extrinsec în producerea stenozei neateromatoase a aortei abdominale sau a trunchiurilor arteriale digestive. Dovada existenței acestor modificări s-a făcut prin studii aortografice, prin arteriografii selective și chiar prin intervenție chirurgicală.

Tulburările cardiovasculare sînt în general frecvent întîlnite la bolnavii care primesc acest tip de medicație. Ele constau în *palpitații,* de cele mai multe ori cu ritm rapid, *dureri precordiale,* uneori avînd caracteristicile accesele de *angor pectoris* (ca sediu, iradiere, intensitate, condiții de apariție și de dispariție a durerii). Durerile survin ca urmare a reducerii debitului coronarian, care, la persoanele cu manifestări fruste de insuficiență coronariană, poate să declanșeze un acces de angor. Durata palpitațiilor, a tahicardiei și a durerilor precordiale poate fi de 1—2 ore, dar se poate prelungi pînă la cîteva ore ; în aceste cazuri este necesară administrarea unor substanțe coronarodilatatoare cu acțiune rapidă.

Claudicația intermitentă, semnalată la unii bolnavi care primesc derivați ai acidului lisergic, constituie echivalentul vascular periferic al acceselor anginoase. Este vorba de persoane cu ateroscleroză, la care teritoriul vascular al membrelor inferioare este afectat cu precădere ; interferarea medicației respective cu mediatorii chimici vegetativi, în special cei simpatici, are ca rezultat apariția durerilor în masa musculară a membrelor inferioare la eforturi fizice moderate, care traduc, astfel, un important deficit de irigare a unei anumite porțiuni din teritoriul arterei femurale.

Pericolul toxicomaniei constituie, poate, cel mai grav accident terapeutic indus de tratamentul cu derivați ai acidului lisergic, deoarece de la un aspect individual — pur medical — s-a trecut la un aspect social, de amploare mult mai mare decît precedentele și care constituie un pericol social. De altfel în Statele Unite și chiar în Europa (în special în Franța), problema substanțelor halucinogene a devenit o problemă de interes general, asupra căreia autoritățile au și început să ia măsuri prohibitive. Aceasta ca urmare a faptului că în aceste țări (și în altele, dar în acestea în număr mare) s-au constituit grupuri de indivizi care, pe lîngă alte substanțe cu potențial toxicoman (marijuana, morfina, haşis etc.) uzează în mod nejustificat și abuzează, în afara oricărui control medical, de substanțe halucinogene.

Datorită faptului că în utilizarea la om, derivații acidului lisergic se folosesc nu pentru efectul halucinogen, ci pentru readucerea la normal a unor bolnavi care au diferite tulburări psihice (nevroze de tip isteric sau obsesivo-fobic, decompensări psihopatice, depresiuni nevrotice sau endogene, tulburări psihice în cursul alcoolismului), considerăm indicată îndepărtarea din vocabularul medical a termenului de substanțe halucinogene (păstrîndu-se numai în medicina experimentală) și înlocuirea cu termenul de substanțe psihodisleptice (termen recomandat și de specialiștii români în problemă).

„Grupurile de gîndire" își justifică existența prin necesitatea „experienței psihedelice", care — după afirmațiile lor — „le permite să se elibere de propriul eu, să deschidă un al treilea ochi" și să privească realitatea, viața, de pe altă poziție. Curios, însă, componenții acestor grupuri de toxicomani

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

își arogă merite și valori filozofice și etice, idei pe care le pot induce în jurul lor ; de altfel acesta constituie unul dintre argumentele cu care ei își fac, uneori cu destul ușurință, prozeliți.

Avînd în vedere :

— eficacitatea terapeutică limitată în diferitele situații patologice (migrene, astm bronșic, psihopatiile de tip depresiv etc.) ;

— multiplele contraindicații (afecțiuni cardiovasculare, renale, digestive, neuropsihice) ;

— mecanismul de acțiune necunoscut (merită reținută în acest sens recenta ipoteză a acțiunii sinergice, de potențare și nu antagoniste, între dietilamida acidului lisergic și 5-hidroxitriptamina) ;

— accidentele grave pe care le poate provoca, precum și pericolul social al dependenței psihice sau al toxicomaniei,

considerăm că trebuie să se renunțe la derivații acidului lisergic cu acțiune halucinogenă (Metisergid, Deseril etc.) acest tip de medicație putînd fi îndepărtat din arsenalul terapeutic, fără nici un inconvenient (suferință, remușcare).

ADDENDA

ACIDUL ETACRINIC
Edecrin

Diuretic introdus în terapeutică în ultimii 5 ani, acidul etacrinic nu a justificat aşteptările şi speranţele pe care le-a trezit apariţia sa ; considerat iniţial ca diuretic extrem de activ şi cu perspective deosebite în terapia reţenţiei hidrosaline, acidul etacrinic nu s-a dovedit superior diureticelor folosite curent (tiazidice, furosemid) nici din punctul de vedere al acţiunii principale, nici din cel al efectelor secundare nedorite.

Faptul că inhibă resorbţia sodiului, atît la nivelul porţiunii proximale a tubului contort proximal, cît şi la cel distal, contribuie la creşterea acţiunii sale în suprafaţă, dar şi la accentuarea tulburărilor electrolitice legate de această acţiune.

Cercetările experimentale *in vitro* şi *în vivo* au demonstrat capacitatea acidului etacrinic de a bloca grupările sulfhidril, acţiune care apropie această substanţă foarte mult de diureticele mercuriale ; totuşi, acţiunea sa se exercită predominant asupra tubului proximal. La nivelul tubului distal, reabsorbţia de sodiu este mult limitată de faptul că schimbul între ionii de sodiu, pe de o parte, şi cei de hidrogen şi potasiu, pe de alta, este puţin sau de loc modificat.

Efectele secundare nedorite ale acidului etacrinic sînt legate de acţiunea iritantă digestivă pe care o produce substanţa şi de tulburările electrolitice pe care le induce.

Manifestările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu acid etacrinic, însă numai rareori sînt de intensitate aşa de mare încît să impună întreruperea administrării substanţei. Ele se caracterizează prin *greţuri* şi *scăderea poftei de mîncare ;* uneori pot apărea şi *dureri epigastrice* în legătură cu ritmul de administrare a substanţei, dar care sînt de durată scurtă (în general 30—40 de minute), după care apoi dispar. Aceste tulburări digestive se datoresc acţiunii iritante pe care o produce substanţa asupra mucoasei gastrice ; lipsa diareei dovedeşte că iritaţia locală se exercită numai asupra stomacului, cantităţile de substanţă ajunse în intestin fiind, practic, lipsite de această acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Este posibil ca acțiunea iritantă locală să fie legată de pH mediului; cu cît acesta este mai acid, cu atît iritația este mai puternică. De altfel, în administrarea intravenoasă substanța nu este iritantă pentru endovenă, fapt ce permite folosirea, atît a soluțiilor slabe (perfuziile), cît și celor concentrate de acid etacrinic, injectate în timp scurt. Se pare că structura sa, cu nete caractere acide [acid 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutir)-fenoxiacetic], imprimă produsului acțiunea iritantă gastrică; în mediul intestinal alcalin, iritația este practic nulă, ca urmare a neutralizării chimice a acestei acțiuni.

Hipokaliemia constituie cel mai important efect electrolitic metabolic nedorit al terapiei cu acid etacrinic. Cercetările de laborator — experimentale și clinice — sugerează un mecanism hormonal, și anume aldosteronic, în producerea hipokaliemiei. În sprijinul acestui punct de vedere pledează o serie de argumente clinice și experimentale dintre care mai importante sînt:

— paralelismul între cantitatea de potasiu eliminată prin urină și cantitatea de aldosteron secretat de glanda corticosuprarenală;

— diminuarea pînă la suprimare a acțiunii kaliuretice a acidului etacrinic de către inhibitorii aldosteronului;

— suprimarea efectului kaliuretic al acidului etacrinic la animalele suprarenalectomizate și reapariția sa în urma administrării de hormoni mineralcorticoizi.

Schimbul ionului de potasiu cu cel de sodiu, efectuat la nivelul tubului contort distal, care are ca urmare reținerea sodiului (și eliminarea potasiului), conduce la limitarea acțiunii diuretice a acidului etacrinic; aceasta ca urmare a faptului că inhibarea retroresorbției tubulare a sodiului la nivelul segmentului proximal este contracarată, în parte, de resorbția crescută a acestui ion la segmentul distal al tubului. La acest ultim nivel, ritmul schimbului ionilor de H^+ și K^+ este neinfluențat sau chiar accelerat.

În cazul tratamentelor de durată scurtă și cu doze moderate (150—250 mg/zi), organismul compensează deficitul de potasiu seric, fără să fie nevoie de aport suplimentar de potasiu; pentru acest lucru este suficient aportul alimentar (fructe, citrice, cartofi, tomate, spanac).

Tratamentul de lungă durată poate duce la accentuarea hipokaliemiei.

Avînd în vedere consecințele grave ale hipokaliemiei la cardiacii supuși tratamentului digitalic (crește toxicitatea, în special cea cardiacă a preparatelor de digitală, putînd produce grave tulburări de conducere sau de excitabilitate) sau la bolnavii cirotici (la care poate declanșa coma hepatică) aceasta trebuie totdeauna corectată.

Dacă în timpul tratamentului cu acid etacrinic se produce o scădere importantă a concentrației sanguine a potasiului, aceasta se va corecta prin administrare de clorură de potasiu, pe cale orală, în doză de 2—3 g/zi. Dozele mai mari de 3 g pot produce, uneori, stimularea secreției de aldosteron (și așa crescută peste normal), care va accentua și mai mult deficitul de potasiu. În cazurile grave, se va recurge la administrarea parenterală a clorurii de potasiu, în perfuzie i.v. Clorura de potasiu are, față de alte săruri ale potasiului (gluconatul, citratul), avantajul corectării concomitente a alcalozei, întreținută de hipocloremie.

În situațiile în care secreția de aldosteron endogen este mult crescută (hiperaldosteronismul secundar din ciroza hepatică, tratamente prelungite cu

Scanned with OKEN Scanner

diuretice kaliuretice, regim hiposodat), asocierea diureticelor de tip antialdosteronic este imperios necesară în vederea creşterii acţiunii diuretice şi a limitării hipokaliemiei. În aceste cazuri, administrarea clorurii de potasiu nu este indicată.

Alcaloza metabolică ca efect secundar nedorit se întîlneşte în tratamentele de lungă durată, ca urmare a faptului că acidul etacrinic produce eliminarea — într-o măsură mult mai mică — a sodiului, în comparaţie cu cea de clor ; în urina definitivă, cantitatea de clor este, astfel, mult mai mare decît cea de sodiu. În acest caz, excesul de clor se va elimina legat de alţi cationi decît sodiul, în special de potasiu.

Cercetările biochimice evidenţiază creşterea concentraţiei plasmatice a bicarbonaţilor ca şi a pH sîngelui arterial. Acestea ca urmare, probabil, a diurezei şi natriurezei foarte importante, fără eliminare corespunzător crescută de biocarbonaţi. Cantitatea totală a bicarbonaţilor rămîne nemodificată semnificativ. Bioxidul de carbon se elimină prin respiraţie, ceea ce are ca urmare instalarea alcalozei, la care contribuie şi pierderea de ioni de hidrogen pe care o produce acidul etacrinic în administrare prelungită.

Pierderea ionilor de clor, respectiv a clorurilor, este responsabilă de persistenţa alcalozei timp de cîteva zile după întreruperea tratamentului cu acid etacrinic. Pierderea mare de ioni de clor şi de hidrogen prin urină cu corolarul său — instalarea alcalozei hipocloremice — poate duce la limitarea efectului diuretic (autolimitarea efectului).

De asemenea, substanţele acidifiante (acetazolamida, clorura de amoniu) sînt capabile să readucă la normal echilibrul acido-bazic dereglat de acidul etacrinic şi să restabilească eficacitatea acestora.

Pentru evitarea alcalozei hipocloremice (metabolice) este recomandabil ca administrarea acidului etacrinic să se facă intermitent, 3—4 zile pe săptămînă, în doze de 150—200 mg/zi. Pentru continuarea tratamentului diuretic în zilele de pauză, se pot folosi inhibitorii anhidrazei carbonice : acetazolamida în doze de 0,5—1 g/zi sau clorura de amoniu în doze mici (2—3 g/zi).

Tulburarea metabolismului acidului uric, de cele mai multe ori, trece neobservată ; în cazuri excepţionale, poate produce accese de gută, în special în timpul tratamentelor de lungă durată.

Administrarea izolată şi de durată scurtă a acidului etacrinic produce creşterea eliminării urinare a acidului uric, ca urmare a inhibării retroresorbţiei tubulare a acestuia. Tratamentele prelungite, indiferent de dozele folosite, din contră, au acţiune de inhibare a secreţiei renale a acidului uric ; ca urmare, se produce creşterea concentraţiei sanguine a acidului uric şi scăderea eliminării sale urinare (hiperuricemie cu hipouricozurie).

Merită reţinută şi posibilitatea apariţiei unor tulburări grave care pot apărea ca urmare a eliminării unei cantităţi crescute de urină, ceea ce impune mult discernămînt în administrarea acidului etacrinic la bolnavii cu mari retenţii hidroelectrolitice. Prin pierderea unor mari cantităţi de lichid se pot produce scăderi importante ale presiunii sanguine, cu modificările hemodinamice consecutive.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, tulburările electrolitice induse de acidul etacrinic pot crea condiții favorabile decompensării bolnavilor hepatici, la care se poate instala coma diselectrolitică.

Scăderea percepției auditive a fost semnalată în cazul folosirii dozelor mari de acid etacrinic, între 150 și 700 mg. Din datele de literatură nu pare să existe vreo legătură între durata tratamentului și incidența sau intensitatea acțiunii ototoxice. Scăderea capacității de percepție a sunetelor este moderată, corespunzînd pe plan audiometric la 30—40 db.

Mecanismul acțiunii ototoxice produsă de acidul etacrinic nu este lămurit. Faptul că, de cele mai multe ori, hipoacuzia este însoțită de țiuituri și niciodată de vertij, de tulburări de echilibru sau de alte tulburări vestibulare denotă afectarea exclusivă a nervului acustic. Merită reținută particularitatea acestui efect secundar nedorit, și anume aceea că ototoxicitatea se manifestă prin hipoacuzie trecătoare sau surditate definitivă, care se instalează, fie la cîteva minute, fie la cîteva săptămîni de la instituirea tratamentului. Trebuie, de asemenea, semnalată frecvența mare a acestui tip de accident terapeutic la bolnavii cu suferință renală însoțită de insuficiență renală. Din acest punct de vedere, acidul etacrinic se aseamănă cu unele dintre antibiotice și anume cu cele cu structură polipeptidică și oligozaharidică.

Cercetările experimentale și cele clinice nu au putut preciza modalitatea prin care acidul etacrinic induce ototoxicitate. Este posibil ca această structură chimică relativ nouă să aibă acțiune toxică directă asupra aparatului auditiv, mai ales în condițiile realizării unor concentrații sanguine crescute ; aceasta se realizează în condițiile administrării dozelor mari sau cînd eliminarea renală deficitară face să se mențină timp mai prelungit substanța activă în sînge.

După întreruperea tratamentului, în majoritatea cazurilor auzul revine la normal în timp scurt, începînd de la 3 ore pînă la 48 de ore de la suprimarea administrării substanței.

De aceea este recomandabil ca acidul etacrinic să se păstreze ca diuretic de rezervă la bolnavii cu insuficiență renală rezistenți la celelalte diuretice, dozele folosite să fie inferioare celor utilizate curent ; cercetarea funcției auditive este necesară în toate cazurile, pentru a se suprima tratamentul respectiv la primele semne ale ototoxicității.

Se consideră că, chiar dacă hipoacuzia a fost trecătoare, acidul etacrinic nu mai trebuie folosit la bolnavul respectiv.

S-au citat și cazuri de *morți subite,* produse foarte probabil prin tulburări hidroelectrolitice.

Dată fiind eficacitatea diuretică limitată și importanța efectelor secundare nedorite, valoarea terapeutică a acidului etacrinic este redusă ; în insuficiența cardiacă și în ciroza hepatică ascitogenă se pot obține rezultate bune, uneori chiar în cazuri rebele la altă medicație diuretică. Faptul că după administrarea intravenoasă a unei doze de 0,5 mg/kilocorp se elimină, în 1—2 ore, o cantitate importantă de sodiu, clor și apă (circa 1200 ml) conferă acidului etacrinic un loc important în tratamentul edemului pulmonar acut ; dar și în acest caz rămîne inferior furosemidului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECȚIONATĂ

Anastasiu C. — Tuberculoza pulmonară, Ed. medicală, București, 1968.

Anicikov S. V. — Ucebnik farmakologii, Ed. Mediţina, Moscova, 1968.

Balş M. — Antibioticele, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1965.

Bariéty M., Bonniot R. — Cours de clinique médicale thérapeutique, Ed. Masson, Paris, 1965.

Bariéty M., Bonniot R. — Thérapeutique, Ed. Masson, Paris, 1965.

Berceanu St., Marcu C. (sub red.). — Progrese recente în terapeutica medicală, Ed. medicală, București, 1965.

Bernard J., Dausset J., Magis C. — Les cytopenies médicamenteuses, Ed. Masson, Paris, 1965.

Blickert A. — Die Glukokortikoid-Therapie Inneren Erkrankungen, Ed. G. Fischer, Jena, 1964.

Bockus H. L. — Gastroenterology, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1963.

Bollet A. J. — Metabolic Changes during Inflammation and the Effect of antiinflammatory Agents. Inflammation and Diseases of conective Tissue, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1961.

Bowman C. W., Rand J. M., West B. G. — Texbtbook of Pharmacology. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, Edinburg, 1968.

Brainerd H., Margen S., Chatton J. M. — Current Diagnosis and Treatment, Ed. Lange, Los Altos, California, 1969.

Brainerd H., Krupp M. A., Chatton J. M., Margen S. — Current Diagnosis and Treatment, Ed. Lange, Los Altos, 1970.

Brukner I., Anastasatu C. (sub red.) — Pneumologie, Ed. medicală, București, 1965.

Burckner Silvia şi colab. — Reaminare şi terapie intensivă, Ed. medicală, București, 1966.

Bülbring Edith, Kovarikowa A., Sezerna I. — Pharmacology of Smoth Muscle, Ed. Pergamon, New York, 1964.

Cistiakova N. P. — Farmakologhiia s reţepturnoi, Ed. Mediţina, Moscova, 1969.

Charlier R. — Vasodilatateurs coronariens, Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1962.

Carter W. şi colab. — Molecular Mecanisms of Antibiotics Action, *Ann. intern. Med.* 1966, vol. 64, nr. 5, p. 1 087—1 113.

Chatton M. — Handbook of Medical Treatment, Ed. Lange, Los Altos, California, 1966.

Chatton J. M., Margen S., Brainerd H. — Handbook of Medical Treatment, Ed. Lange, Los Altos, California, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Cluff E. L. — Adverse reactions to drugs : Methods of study, în : International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics, Sections 6, vol. II, p. 655, Ed. Pergamon, Oxford, 1966.

Conn H. F. — Current Therapy, 1969, Ed. W. B. Saunders, Londra, 1969.

Cossa P. — Thérapeutique neurologique et psychiatrique, Ed. Masson, Paris, 1958.

Cottet J., Laroche C., Varay A. — Thérapeutique médicale, 2 vol., Ed. Flammarion, Paris, 1966.

* * * — Controlled Clinical Trials, Ed. Masson, Paris, 1960.

David M. Spain — The Complication of modern medical Practices. Ed. Grune and Stratton, New York, Londra, 1963.

Denning H. (sub red.) — III-rd International Congress of Chemoterapy — Stuttgart (vol. I—II), Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1964.

Derot M., Assan R. — Les diuretiques, Ed. Masson, Paris, 1965.

Desvignes P. — Les complications oculaires au cours de l'emploi de certains produits chimiques dans la thérapeutique générale, *Hôpital* (Paris), 1966, vol. 54, nr. 771 bis, p. 379.

Dimitriu C. C., Beroniade V. — Nefrologie, Ed. medicală, București, 1963.

Dimitriu C. C. (sub red.) — Terapeutica medicală, vol. I și II, Ed. medicală, București, 1961.

Dunlop D. M., Davidson S., McNee J. — Textbook of medical Treatment, Ed. Livingstone, Edinburgh, 1955.

Dunlop D. M., Davidson S. Alstead S. (sub red.) — Textbook of medical Treatment, Ed. Livingstone, Edinburgh, Londra, 1959

Eichholtz F. — Lehrbuch der Pharmakologie, Ed. Springere, Berlin, 1955.

Eshougues D' J. R. — L'indometacine, ses indication thérapeutiques en rhumatologie, *Gaz méd. Fr.*, 1969, vol. 76, nr. 26, p. 5 081.

* * * European Symposium Gentamicin, *Ther. Umsch.* 1969, Suppl., p. 1—65.

Fodor O. — Enterocolita cronică, Ed. medicală, București, 1969.

Freis D. E. — Multiclinic Trials in Hypertension, în : International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 6, vol. II, p. 461. Ed. Pergamon, Oxford, 1966.

Galea Gh. — Insuficiența hepatică, Ed. medicală, București, 1967.

Garattini S., Valzelli L. — Serotonin, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1965.

Gaultier M., Fournier E., Gervais P., Efthymion L. M., Frejaville P. J. — Les associations médicamenteuses dangereusses (Liste générale). *Sem. thér.*, 1966, vol. 42, nr. 2, p. 101.

Geib R., Panaitescu Gh. — Tratamentul antiinflamator nespecific, Ed. medicală, București, 1965.

Gheorghiu P., Stroescu V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, București, 1965.

Georges A. — Les hétérosides cardio-toniques de la digitale, Ed. Maloine, Paris, 1968.

Godean P., Rochemaure J. — Le traitement anticoagulant en pratique médicale courante, Ed. Bailliére, Paris, 1968.

Goodman L. S., Gilman A. — The pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a III-a, Ed. Macmillan, New York, 1965.

Hadorn W. — Lehrbuch der Therapie, Ed. Hans Huber, Berna, Stuttgart, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Hauschild F., Görrisch V. — Einführung in die Pharmakologie und Arzneiverordnugslehre, Ed. G. Thieme, Leipzig, 1968.
Hazard., — Manuel de pharmacologie, Ed. Masson, Paris, 1964.
Hazard R., Cheymol J. (sub red.) — Actualités pharmacologiques, seria 17 și 18, Ed. Masson, Paris, 1964.
Heilmeyer L., Kahler A J. — Die Entzündung und ihre Steuerung, Ed. B. Schwabe, Basel, 1962.
Helwig B., Helwig H. — Moderne Arznemittel, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1967.
Hesse P. G. — Beiträge zur moderne Therapie, vol. I (1959), vol. (1960), vol. III (1961), vol. IV (1962), vol. V (1963), Ed. G. Fischer, Jena.
Hinshaw H. C., Garland L. N. — Diseases of the Chest, ed. a II-a, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1963.
Hoffman W. S. — The Biochemistry of clinical Medicine, ed. a II-a, Year Book Publishers, Chicago, 1960.
Iliescu C. C., Malițchi Elena, Drăghici D. — Îndreptar de diagnostic și tratament în bolile cardiovasculare, Ed. medicală, București, 1966.
Jeseph E., Berkman N. — Les complications oculaires des IMAO, *Presse méd.*, 1965, vol. 73, nr. 28, p. 1 627.
Kaverina V. N. — Pharmacology of the Coronary Circulation. Ed. Pergamon, Oxford, 1965.
Kienle G. — Notfalltherapie, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1964.
Kissel P., Barrucand D. — Placebos et effets placebo en médecine, Ed. Masson, Paris, 1964.
Kyser F. A. — Therapeutics in Internal Medicine, Ed. Cassell, Londra, 1953.
Konnor D. D. (sub. red.) — Drug Addiction and Habituation. Ed. Wayne State University, Detroit, 1968.
Korting G. W. — Therapie der Hautkrankheiten, Ed. F. K. Schattauer, Stuttgart, 1970.
Korzybski T., Kurylowicz W. — Antibiotica, Ed. G. Fischer, Jena, 1961.
Krayer O., Kovarikova Alena — Pharmacology of Cardiac Function, Ed. Pergamon, New York, 1964.
Kuschinsky G. — Pharmakologie, Ed. Gh. Thieme, Stuttgart, 1970.
Lazarev N. V. — Rukovodstvo po farmakologhii, tom. I, Ed. Meditina, Moscova, 1961.
Laurence D. R., Moulton R. — Clinical Pharmacology, Ed. Churchill, Londra, 1960.
Meyers H. F., Yawetz E., Goldfien A. — Review of Medical Pharmacology, Ed. Lange, Los Altos, California, 1968.
Meyler A. L. — Side effect of drugs, Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1964.
Mihai C. — Elemente de patologie iatrogenă, Ed. medicală, București, 1964.
Milcu M. St. — Terapeutica bolilor endocrine, Ed. Academiei R.P.R., București, 1964.
Modell W. — Drugs of choice, ed. a III-a, Ed. Mosby, St. Louis, 1962.
Modell W. — Clinical Pharmacology of Digitalis Materials, în International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 6, vol. II, p. 419. Ed. Pergamon, Oxford, 1966.
Möller K. — Pharmakologie, Ed. Schwabe, Stuttgart, 1958.
Moga A. — Hipertensiunea arterială și ateroscleroza, Ed. medicală, București, 1970
Moga A., Hărăguș St. — Ateroscleroza,, Ed. Academiei R.P.R., București, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

Niculescu Gh., Manolescu Em., Popescu E. — Practica terapiei medicamentoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
Olmer J. — Thérapeutique médicale clinique, a mises a jour ulterieures, Ed. Doin, Paris, 1961.
Osol A., Pratt R., Altschule D. M. (sub red.) — The United States Dispensatory and Physicians' Pharmacology, Ed. H. B. Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1967.
Panaitescu Gh., Olteanu D. — Apa şi electroliţii în practica medicală, Ed. medicală Bucureşti, 1969.
Păunescu-Podeanu A. — Urgenţele medicale. Diagnostic-tratament, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
Perrault M., Laplanche C. — Eléments de thérapeutique. Expansion scientifique française, Paris, 1968.
Perrault M., Laplanche C. — Eléments de thérapeutique, Ed. Flammarion, Paris, 1965.
Peters G., Roch-Ramel Françoise — Ethacrynic Acid and Related Drugs, în: Handbook of Experimental Pharmacology, Band XXIV. Diuretica. Sub red. Hans Herken. Ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.
Popescu R. E. — Hematologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
Potter M., Perrot L., Vedrine J., Restoy R. — L'intoxication digitalique massive, Ed. Masson, Paris, 1964.
Predescu V. — Terapie psihotropă, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
Puhlev N. — Terapia na utresnite bolesni, Ed. mediţina i fizkultura, Sofia, 1962.
Richter J. — Apothekenwesen und moderne Arzneimittel, vol. II, Ed. Volk und Gesundheit, Berlin, 1962.
Robsin J., Staceg R. — Recent Advances in Pharmacology, Ed. Churchill, Londra, 1962.
Rusescu A., Prişcu R., Maiorescu M., Georgăneanu M. — Terapeutica infantilă, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
Schächter A., Maximilian V. — Medicaţia diuretică, Ed. medicală, Bucureşti 1964.
Schmitt H. — Eléments de pharmacologie, Ed. Flammarion, Paris, 1965.
Schneler F. W. — Chemobiodynamics and Drug Design, Ed. McGraw-Hill, Toronto, 1960.
* * * — Second International Pharmacological Meeting, Praga, 1963, Ed. Pergamon, Londra, 1963.
Sollmann T. — A manual of Pharmacology and its Aplications to Therapeutics and Toxicology, ed. a VII-a, Ed. W. B. Saunders, Londra, 1953.
Supînskaia M. D. — Farmacognozia, Ed. Mediţina, Moscova, 1963.
Theodorescu B., Păunescu C. — Cardiologia, vol. I şi vol. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
Todd G. R. (sub. red.) — The Extra Pharmacopoeia Martindale, Twentyfifth Edition, Pharmaceutical Press, Londra, 1967.
* * * — The Extra Pharmacopoeia Martindale, ed. a XXXIV-a, Pharmaceutical Press, Londra, 1958.
Vasiliu G. — Medicamente în terapeutica infantilă, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.
Velican C., Velican D. — Mucopolizaharizii, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1964.
Voiculescu M. — Bolile infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.
Voiculescu V., Stoica E. — Stările comatoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Votava Z., Horvath M., Vinar O. — Psychopharmacological Methods, Ed. Pergamon, Londra, 1963.
Walter A., Heilmeyer L. — Antibiotica-Fibel, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1965.
Weck L. A. — Allergie à la Penicilline, *Spectrum*, 1965, vol. 10, nr. 7, p. 73.
Wiliams R. H. — Diabetes, Ed. P. Hoeber, New York, 1960.
Wilson A., Schild O. H. — Applied Pharmacology, Ed. Churchill, Londra, 1968.
Witts J. L. (sub red.) — Medical Suiveys and Clinical Trials, ed. a II-a, University Press, Londra, Oxford, 1964.
Wolf W. F. — The Evoluation of Drugs used in the Treatment of Diabetes and Hypoglycemia, in: International Encyolopaedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 6, vol. I, Ed. Pergamon, Oxford, 1966.
Wolstenholme G., Porter R. — Drug Responses in Man, Ed. Churchill, Londra, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

A

Acepromazina 228
Acid acetilsalicilic, 32
Acid acetilsalicilic, intoxicaţia, 45
Acid acetilsalicilic, tratament, 46
Acid etacrinic, 245
Acid gentizinic, 47
Acid salicilic, 52
Actrapid, 110
Adrenalina, 166
Alevair, 181
Alindor, 60, 70
Alkiron, 121
Alocrizina, 100
Aludrin, 178
Ajmalina, 227
Amidopirina, 56
Aminofenazona, 56
Amital, 201
Amizil, 214
Amobarbital, 201
Amuno, 74
Analgezina, 53
Andaxin, 214
Antidoren, 60
Antimigrin, 60
Antinevralgic, 83
Antinevralgic, S
Antipirina, 53
Arterenol, 171
Atarax, 214
Aurol-sulfid, 100

B

Barbital, 201
Barbiturice, 200
Basedonal, 121
Benactizina, 214
Biguanidine, 118
Boramid, 60
Bromosedin, 190
Bromura de amoniu, 183
Bromura de calciu, 183, 190, 198
Bromura de litiu, 183
Bromura de potasiu, 183
Bromura de sodiu, 183
Bromura de stronţiu 183
Bronhodilatin, 178
Buformin, 118
Butadiona, 61
Butamid, 111
Butanolamida acidului metillisergic, 241
Butazolidină, 61.

C

Calciu, săruri de, 194
Carbimazol, 121
Cetofenilbutazona, 70
Chebutan, 70
Ciclamida, 112
Cicloral, 112
Ciclobarbital, 201
Cloralhidrat, 190
Clordelazin, 228
Clordiazepoxid, 214
Clorpromazina, 228
Clorpropamida, 112
4-clortestosteron, 162
Clorura de calciu, 197
Codamin, 60, 83

D

Delazin, 228
Deserpidina, 227
Deseril, 241
Diabinese, 112
Diaboral, 112
Dianabol, 162
Diazepam, 214
Dibotin, 118
Dietilamida acidului bromlisergic, 240
Dietilamida acidului lisergic, 240
Dietilstilbestrol, 144
Diiodtironina, 137
Diiodtirozina, 137

Scanned with OKEN Scanner

Dimetisteron, 154
Dormital, 201
Durabolin, 162

E

Edecrin, 245
Efedrina, 174
Emetiral, 228
Enteramina, 240
Equanil, 213
Estradiol, 144
Estriol, 144
Estrona, 144
Etilestrenol, 162
Etinilestradiol, 144
Etisteron, 154

F

Fenacetina, 82
Fenazona, 53
Fenilbutazona, 61
Fenformin, 118
Fenobarbital, 201
Fenotiazine, derivați de, 228
Fluoximesteron, 140

G

Gestoral, 154
Glucofage, 118
Gluconat de calciu, 197

H

Hidrat de cloral, 190
5-Hidroxitriptamina, 240
Hidroxizina, 214
HIN, 166
Hormoni androgeni, 140
Hormoni estrogeni, 144
Hormoni tiroidieni, 135

I

Indocid, 74
Indometacina, 74
Insoral, 118
Insulina, 105
Insulina Novo, 110
Insulinorezistența, 109
Iod radioactiv, 132
Iodism, 128
Iodtiouracil, 121
Ioduri, 127
Iproniazida, 166
Izoniazida, 166
Izoprenalina, 178
Izoproterenol, 178
Izuprel, 178

K

Ketazon, 70
Krisolgan, 100

L

Largactil, 228
Levomepromazina, 228
Librium, 214
Lizadon, 60
l-tiroxina, 135
l-triiodtironina, 135
Luminal, 201
Lutociclină, 154
Lutogil, 154

M

Madiol, 162
Majeptil, 228
Meguan, 118
Meleril, 228
Mercazol, 121
Metformin, 118
Meprobamat, 213
Metandriol, 162
Metilandrostendiol, 162
Metiltestosteron, 140, 162
Metiltiouracil, 121
Metimazol, 121
Metisergid, 241
Metotiron, 121
Miltown, 213
Miocrisina, 100
Monoiodtironina, 137
MTU, 121

N

Napoton, 214
Neomercazol, 121
Neosteron, 162
Neuroleptice, 226
Nilevar, 162
Noradrenalina, 171
Norandrostenolon, 162
Norartrinal, 171
Noretandrolon, 162
Noretinodrel, 154
Noretinodron, 154
Noretisteron, 154
Norlutin, 154
Nozinan, 228

Scanned with OKEN Scanner

O

Orgabolin, 162
Orinasa, 112
Oxifenilbutazona, 73

P

Piramidon, 56
Plegicil, 228
Plegomazin, 228
Primolut, N, 154
Proclorperazina, 228
Prolutin, 154
Promazina, 228
Propicil, 121
Propiltiouracil, 121
Pyran, 56

R

Rapitard, 110
Rastinon, 112
Raubazina, 227
Rauwoloscina, 227
Reopirina, 62, 70
Rescinamina, 227
Rezerpina, 227
Rezorcilatul de sodiu, 50
Rhodin, 32
Romtiazin, 228

S

Salicilamida, 26
Salicilat de sodiu, 9
Salicilat de sodiu, intoxicaţia, 23
Salicilat de sodiu, intoxicaţia, tratament, 25
Sanocrizina, 100
Sarpagina, 227
Sărurile de aur, 99
Secrosteron, 154
Serotonina, 240
Serpentina, 227
Silubin, 118
Sirenon, 60, 83
Solganol, 100
Sparin, 228
Stemetil, 228
Steranabol, 162
Suavitil, 214
Sulfamide antidiabetice, 112
Superinon, 181
Syntalin, 118

T

Tanderil, 73
Tapazol, 121
Testolent, 144
Testosteron, 140
Testosteron enantat, 144
Testosteron, propionat-ciclopentil, 144
Testosteron propionat-fenil, 144
Tetraiodtironina, 137
Tiamazol, 121
Tioproperazina, 228
Tiopropil, 121
Tioridazina, 228
Tiotiron, 121
Tirozina, 137
Tiroxina, 137
Tolbutamida, 112
Tomanol, 62, 70
Tranchilizante, 212
Triiodtironina, 135
Tyloxapol, 181

V

Valium, 214
Veronal, 201
Veropirin, 60

Y

Yohimbina, 240
Yrgapirin, 62, 70

Scanned with OKEN Scanner